

日 本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載される事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed in this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

2000年 4月17日

願 番 号
Application Number:

特願2000-114702

願 人
Applicant(s):

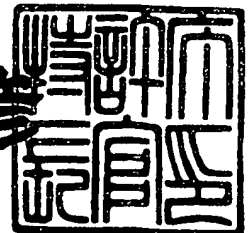
富士写真フイルム株式会社

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

2000年 6月 2日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近 藤 隆 彦



【書類名】 特許願

【整理番号】 P25127J

【あて先】 特許庁長官 近藤 隆彦 殿

【国際特許分類】 A61N 5/06

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県足柄上郡開成町宮台 7 9 8 番地 富士写真フイルム株式会社内

【氏名】 千代 知成

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県足柄上郡開成町宮台 7 9 8 番地 富士写真フイルム株式会社内

【氏名】 林 克巳

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県足柄上郡開成町宮台 7 9 8 番地 富士写真フイルム株式会社内

【氏名】 袴田 和男

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県足柄上郡開成町宮台 7 9 8 番地 富士写真フイルム株式会社内

【氏名】 早川 利郎

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県足柄上郡開成町宮台 7 9 8 番地 富士写真フイルム株式会社内

【氏名】 岡崎 洋二

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県足柄上郡開成町宮台 7 9 8 番地 富士写真フイルム株式会社内

【氏名】 松本 研司

【特許出願人】

【識別番号】 000005201

【氏名又は名称】 富士写真フイルム株式会社

【代理人】

【識別番号】 100073184

【弁理士】

【氏名又は名称】 柳田 征史

【選任した代理人】

【識別番号】 100090468

【弁理士】

【氏名又は名称】 佐久間 剛

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成11年特許願第192487号

【出願日】 平成11年 7月 7日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008969

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9814441

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 蛍光観察装置

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 光源から発せられた励起光を生体等の試料に照射する励起光照射手段と、前記励起光の照射により前記試料から発生した蛍光を測光する蛍光測光手段とを備えてなる蛍光観察装置において、

前記光源として GaN 系の半導体レーザを用いたことを特徴とする蛍光観察装置。

【請求項 2】 前記励起光照射手段が光源から発せられた連続状の励起光を生体等の試料に照射するものであることを特徴とする請求項 1 記載の蛍光観察装置。

【請求項 3】 前記励起光照射手段が光源から発せられたパルス状の励起光を生体等の試料に照射するものであることを特徴とする請求項 1 記載の蛍光観察装置。

【請求項 4】 前記 GaN 系の半導体レーザが InGaIn 系の半導体レーザであることを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか 1 項記載の蛍光観察装置。

【請求項 5】 前記半導体レーザの活性層が InGaIn / InGaIn 量子井戸構造であることを特徴とする請求項 4 記載の蛍光観察装置。

【請求項 6】 前記半導体レーザが、パルス注入電流により該半導体レーザの連続最大出力値以上のピーク尖頭値を有するパルス状の励起光を出力せしめられるものであることを特徴とする請求項 3 から 5 のいずれか 1 項記載の蛍光観察装置。

【請求項 7】 前記半導体レーザが、該半導体レーザの単位時間当たりのパルス発振出力の積分値が該半導体レーザの単位時間当たりの連続最大出力の積分値以下となるように駆動されるものであることを特徴とする請求項 6 記載の蛍光観察装置。

【請求項 8】 前記半導体レーザを所定の温度以下に温調する温調手段を備えてなることを特徴とする請求項 1 から 7 のいずれか 1 項記載の蛍光観察装置。

【請求項 9】 前記半導体レーザがブロードエリア型の半導体レーザである

ことを特徴とする請求項 1 から 8 のいずれか 1 項記載の蛍光観察装置。

【請求項 1 0】 前記半導体レーザが面発光型の半導体レーザであることを特徴とする請求項 1 から 8 のいずれか 1 項記載の蛍光観察装置。

【請求項 1 1】 前記半導体レーザがアレイ型の半導体レーザであることを特徴とする請求項 1 から 1 0 のいずれか 1 項記載の蛍光観察装置。

【請求項 1 2】 前記蛍光観察装置が、前記試料に間欠的に可視光を照射する可視光照射手段と、前記可視光により照明された前記試料の通常の像を撮像する通常像撮像手段とを更に備え、前記可視光の非照射期間に前記パルス状の励起光が照射されることを特徴とする請求項 3 から 1 1 のいずれか 1 項記載の蛍光観察装置。

【請求項 1 3】 前記励起光の照射が前記通常像撮像手段の垂直ブランキング期間内に行われることを特徴とする請求項 1 2 記載の蛍光観察装置。

【請求項 1 4】 前記パルス状の励起光が、複数のパルスから形成されたものであることを特徴とする請求項 3 から 1 3 のいずれか 1 項記載の蛍光観察装置。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、励起光の照射により生体等から発せられる蛍光を測光し診断等にする情報を提供する蛍光観察装置に関し、詳細には半導体レーザを励起光光源として用いた蛍光観察装置に関する。

【0 0 0 2】

【従来技術】

従来より、励起光の照射により生体等から発生する蛍光の強度およびスペクトルを取得し、診断に供する情報を得る診断装置等が知られている。これらの診断装置は、生体組織に診断用励起光を照射した際に発生する蛍光を検出する方式、あるいは蛍光診断薬を予め吸収させた生体組織に励起光を照射することにより発生した蛍光を検出する方式等があり、内視鏡、コルポスコープおよび手術用顕微鏡等に組み込まれ蛍光画像の観察に利用されている。

【 0 0 0 3 】

例えば、特開平 9 - 3 2 7 4 3 3 号においては、呼吸器官および胃腸器官から自家蛍光を発生させる為の励起光光源として水銀ランプを使用し、この水銀ランプから発生した励起光の照射により生体組織から発生した自家蛍光を検出することにより病変組織を検出するシステムが開示されている。生体組織から蛍光を発生させるための励起光は、紫外から可視光の短波長領域に属する波長であることが望ましく水銀ランプはこの波長領域において高出力を得やすい。

【 0 0 0 4 】

また、特開昭 5 9 - 4 0 8 3 0 号においては、励起光光源にエキシマ・ダイレーザを用い、この光源から発せられる励起光を腫瘍親和性のある光感受性物質を予め投与した生体組織に照射し、前記生体組織から発生した蛍光を観察する装置が開示されている。上記技術は、生体組織から 1 / 6 0 秒毎に画像を得て、生体組織を動画像として観察する装置で、通常像と蛍光像とを動画像として同時に観察することができる装置である。蛍光像の観察は、エキシマ・ダイレーザが発する励起光を、1 / 6 0 秒毎にパルス幅 3 0 n s e c で被写体となる生体組織に照射して、この励起光の照射により生体組織から発生した蛍光を蛍光像用の高感度撮像素子により撮像することにより動画像を得ており、一方、通常画像の観察は、前記パルス幅 3 0 n s e c で 1 / 6 0 秒毎に行われるエキシマ・ダイレーザの照射期間を避けて白色光を 1 / 6 0 秒毎の周期で被写体となる生体組織に照射することにより得られる像を通常像用の撮像素子により撮像し動画像を得ている。

【 0 0 0 5 】

ここで、エキシマ・ダイレーザのパルス発光は、その発光時間が 3 0 n s e c であってもピーク尖頭値の極めて高いパルス光として出力されるので、その照射を受けた生体組織から発生する蛍光の発光強度は良好な診断情報を得るのに十分な強度となり、また励起光が生体組織へ照射されてから生体組織が蛍光を発生するまでの時間遅れは殆ど無く励起光の照射と蛍光の発生はほぼ同時と考えられるので、励起光の照射および蛍光像の撮像と、白色光の照射および通常像の撮像との時間帯が重複することはない。さらに蛍光像の撮像は通常像の撮像の垂直ブラッキング期間内に行われ短時間なので、戸外の光および室内照明等の背景光がノ

イズとして蛍光像と共に撮像される割合は極小さい。

【0006】

上記のようにエキシマ・ダイレーザおよび水銀ランプは励起光光源として有利な点も多いが、装置が極めて大掛かりでコストも極めて高く、近年小型で低価格な半導体レーザを励起光光源として用いることが検討されている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、半導体レーザは、紫外から可視光の短波長領域に属する波長の光を発生することが望まれる励起光光源として用いるには発光する光の強度が弱く、またパルス発振させて連続最大定格出力値以上のピーク尖頭値を発生させようとするときCOD（光損傷：Catastrophic Optical Damage）と呼ばれる現象が生じ、半導体レーザの活性層の端面が破壊されてしまう。この現象は半導体レーザの活性層の端面の欠陥が非発光再結合中心となり、非発光再結合のエネルギーが格子の熱振動に消費され発熱し、この熱により端面温度が上昇し転移が増殖することにより更にバンドギャップが狭まり、バンドギャップが狭まるとさらに光を吸収して熱を発生し端面の温度上昇を促進して熱暴走が生じついには端面の熔融を引き起こすものである。特に励起光光源に使用される紫外近傍の波長領域の光を発生するエネルギーギャップの大きい半導体レーザにおいては、大きな電流を注入して光出力を高めたり、連続最大定格出力値以上のピーク尖頭値を備えたパルス光を安定して発生させたりすることは難しい。

【0008】

本発明は、上記の事情に鑑みてなされたものであり、半導体レーザの構成材料およびその駆動方式の設定を最適化することにより、紫外から可視光の短波長領域に属する波長を持つ強度の高い光、例えば、光強度が高い連続光や、光強度が高いパルス状の光や、ピーク尖頭値の高いパルス光を励起光として発生させることができる小型で低価格な蛍光観察装置を提供することを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明の蛍光観察装置は、光源から発せられた励起光を生体等の試料に照射す

る励起光照射手段と、励起光の照射により試料から発生した蛍光を測光する蛍光測光手段とを備えてなる蛍光観察装置において、光源としてGaN系の半導体レーザを用いたことを特徴とするものである。

【0010】

前記励起光照射手段は、光源から発せられた連続状の励起光を生体等の試料に照射するものとしてすることができる。

【0011】

前記励起光照射手段は、光源から発せられたパルス状の励起光を生体等の試料に照射するものとしてすることができる。

【0012】

前記GaN系の半導体レーザは、InGaN系の半導体レーザとすることができ、その場合半導体レーザの活性層は、InGaN／InGaN量子井戸構造とすることができる。

【0013】

前記半導体レーザは、パルス注入電流により該半導体レーザの連続最大出力値以上のピーク尖頭値を有するパルス状の励起光を出力せしめられるものとしてすることができる。

【0014】

また、前記半導体レーザは、該半導体レーザの単位時間当たりのパルス発振出力の積分値が該半導体レーザの単位時間当たりの連続最大出力の積分値以下となるように駆動されるものとしてすることが好ましい。

【0015】

また、前記半導体レーザは、所定の温度以下に温調する温調手段を備えることができる。

【0016】

また、前記半導体レーザは、ブロードエリア型の半導体レーザまたは面発光型の半導体レーザとすることができる。

【0017】

また、前記半導体レーザは、アレイ型の半導体レーザとすることができる。

【 0 0 1 8 】

また、前記蛍光観察装置は、試料に間欠的に可視光を照射する可視光照射手段と、可視光により照明された試料の通常の像を撮像する通常像撮像手段とを更に備え、可視光の非照射期間にパルス状の励起光が照射されるものとすることができる。

【 0 0 1 9 】

また、前記励起光の照射は、通常像撮像手段の垂直ブランキング期間内に行われるものとすることができる。

【 0 0 2 0 】

また、前記パルス状の励起光は、複数のパルスから形成されたものとすることができる。

【 0 0 2 1 】

【発明の効果】

本発明の蛍光観察装置によれば、光源から発せられた励起光を生体等の試料に照射することによりこの試料から発生した蛍光を測光するにあたり、光源として GaN 系の半導体レーザを用いたことにより、紫外から可視光の短波長領域に属する波長において、強度の高い励起光を容易に得ることができ、蛍光観察装置を小型で低価格なものとすることができる。なぜなら、GaN 系の材料は、融点が 1000℃ と他の材料、例えば ZnSe（融点 400～500℃）や GaAs（融点 700℃ 前後）に比べて非常に高いので、非発光再結合が起きても素子の破壊を免れることができ、また熱伝導係数も他の材料、例えば ZnSe や GaAs に比べて非常に大きく素子内で発生した熱はすみやかに外部に吸収され端面温度の上昇による転移の増殖を抑制することができるからである。さらに、GaN 系の材料は、共有結合ライクの構造となっているため、転移の易動度が他の材料、例えば ZnSe（イオン結合）や GaAs（イオン結合と共有結合の中間的結合）に比べて極端に小さく非発光再結合が起きても転移の増殖に起因する熱暴走の発生を阻止することができる。

【 0 0 2 2 】

なお、前記励起光照射手段を、光源から発せられた連続状の励起光を生体等の

試料に照射するものとすれば、出力の大きな励起光を少ない駆動電流で高効率に発生させることができる。

【 0 0 2 3 】

また、前記励起光照射手段を、光源から発せられたパルス状の励起光を生体等の試料に照射するものとすれば、出力の大きなパルス状の励起光やピーク尖頭値の高いパルス状の励起光を発生させることができる。なぜなら、G a N系の材料は、融点が1 0 0 0℃と他の材料、例えばZ n S e（融点4 0 0～5 0 0℃）やG a A s（融点7 0 0℃前後）に比べて非常に高いので、非発光再結合が起きても素子の破壊を免れることができ、また熱伝導係数も他の材料、例えばZ n S eやG a A sに比べて非常に大きく素子内で発生した熱はすみやかに外部に吸収され端面温度の上昇による転移の増殖を抑制することができるからである。さらに、G a N系の材料は、共有結合ライクの構造となっているため、転移の易動度が他の材料、例えばZ n S e（イオン結合）やG a A s（イオン結合と共有結合の中間的結合）に比べて極端に小さく非発光再結合が起きても転移の増殖に起因する熱暴走の発生を阻止することができる。

【 0 0 2 4 】

また、前記G a N系の半導体レーザを、I n G a N系の半導体レーザとすれば、キャリアが非発光再結合中心となる格子欠陥に捕獲される前にI n（インジウム）等の組成不均一により形成された局在準位に不可避免的に捕獲され、そこで効率的に発光再結合されるため、転移等の欠陥が存在しても非発光再結合中心とはならず、注入した電流が光に変換されずに熱の発生を引き起こすことを避けることができるので、活性層内に転移等の欠陥が存在してもC O D（光損傷）の発生を防止することができる。

【 0 0 2 5 】

また、前記半導体レーザの活性層を、I n G a N / I n G a N量子井戸構造とすれば、量子井戸の中に量子準位ができミニバンドの中にキャリアが集中するようになり、発光再結合の効率が良くなって発振閾値電流が低下するので、大きな光出力を少ない駆動電流により得ることができるようになる。

【 0 0 2 6 】

また、前記半導体レーザを、該半導体レーザの単位時間当りのパルス発振出力が該半導体レーザの単位時間当りの連続最大出力以下となるように駆動されるものとすれば、熱損傷を起こさずに安定的にピーク尖頭値の高いパルス発光を継続することができる。

【 0 0 2 7 】

また、前記半導体レーザを、所定の温度以下に温調すれば、発振閾値電流を低下させることができると共に、端面温度の上昇による転移の増殖を抑制することができるので、最大出力が熱飽和で限定されずにより高い出力またはピークパワーを得ることができ寿命も大幅に延ばすことができる。

【 0 0 2 8 】

また、前記半導体レーザを、ブロードエリア型の半導体レーザまたは面発光型の半導体レーザとすればより安価に高出力の励起光光源を得ることができる。

【 0 0 2 9 】

また、前記半導体レーザをアレイ型の半導体レーザとすれば、複数の場所から発生するレーザ光の光出力を積算した出力値を持つ励起光を発生させることができるのでより安価に高出力の励起光光源を得ることができる。

【 0 0 3 0 】

また、前記蛍光観察装置が、前記可視光照射手段と、通常像撮像手段とを更に備え、可視光の非照射期間にパルス状の励起光を照射するようにすれば、可視光と励起光とが干渉しないようにそれぞれの光を生体等の試料に照射することができ、より正確に蛍光像と通常像とを撮像することができる。

【 0 0 3 1 】

また、前記励起光の照射を通常像撮像手段の垂直ブランキング期間内に行うようにすれば、通常像の撮像を妨げることなく生体組織に励起光を照射することができる。

【 0 0 3 2 】

また、前記パルス状の励起光を、複数のパルスから形成されたものとすれば、例えば前記パルス状の励起光がQスイッチ等によるパルス駆動によって得られた1つのパルスから形成されたものである場合には、この1つのパルスと同等の出

力を複数のパルスの出力の和として得ることができるのでパルスの尖塔値を下げることができ、半導体レーザの寿命を延ばすことができると共に、レーザ駆動用ドライバ回路の負担が軽減され、より一層の装置コスト低減と小型化が可能となる。

【 0 0 3 3 】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の具体的な実施の形態について図面を用いて説明する。

【 0 0 3 4 】

図 1 は、本発明を適用した第 1 の実施の形態による蛍光観察装置の概略構成を示す図である。

【 0 0 3 5 】

第 1 の実施の形態による蛍光観察装置は、励起光および可視光（白色光）の光源を備えた光源部 1 0 0 と、光源部 1 0 0 から導かれた白色光 W_h を生体組織へ照射することにより得られる通常の像を撮像し、同様に光源部 1 0 0 から導かれた励起光 L_e を生体組織へ照射することにより得られる蛍光の像を光ファイバにより伝搬する屈曲自在な内視鏡先端部 2 0 0 と、内視鏡先端部 2 0 0 で得られた上記通常像と蛍光像とを画像信号として取り込み記憶する画像取込部 3 0 0 と、画像取込部 3 0 0 によって記憶された画像信号を入力し演算して癌組織と正常組織とを識別し、その結果を画像信号として記憶し出力する演算機能と記憶機能とを備えた画像演算メモリ 1 3 と、画像演算メモリ 1 3 から出力された画像信号をビデオ信号に変換し出力するビデオ信号処理回路 1 4 と、ビデオ信号処理回路 1 4 によって出力されたビデオ信号を画像として表示する表示部 1 5 と、励起光 L_e の照射、白色光 W_h の照射、通常像の読取り、蛍光像の読取り等のタイミングを制御するコントロール部 1 6 とから構成されている。

【 0 0 3 6 】

光源部 1 0 0 の白色光光源 1 9 には、コントロール部 1 6 により制御される白色光電源 2 0 が接続され、該白色光光源 1 9 は $1/60$ 秒周期で白色光 W_h を発生し、その白色光 W_h は白色集光レンズ 2 2 により集光されて、多成分ガラスファイバで形成され光源部 1 0 0 に接続された白色光ライトガイド 2 5 - 1 に入射

される。

【0037】

一方、光源部100の励起光光源17には、多重量子井戸構造InGa_N半導体レーザ（活性層InGa_N/InGa_N）が用いられ、コントロール部16により制御されるLD電源18によってパルス駆動されることにより1/60秒周期でパルス状の励起光Leを発生し、その励起光Leは励起光集光レンズ21により集光されて石英ガラスファイバで形成され光源部に接続された励起光ライトガイド25-2に入射される。

【0038】

なお、上記励起光光源17に用いられる半導体レーザは、連続最大出力（連続最大定格出力）P_{max}（mW）、連続最大動作電流I_{max}（mA）、発振波長410nm（シングルモード）、発振閾値電流I_{th}（mA）（I_{th}<I_{max}）である（図2参照）。その構造および組成は概略図3に示すような構成からなるものである。

【0039】

また、上記白色光ライトガイド25-1と励起光ライトガイド25-2とはバンドルされており、ケーブル状に一体化されている。

【0040】

内視鏡先端部200には、上記ケーブル状に一体化された白色光ライトガイド25-1および励起光ライトガイド25-2が挿入され照明レンズ5を介して試料1（生態組織1）に向けて励起光Leまたは白色光Whが照射されるように配設されている。白色光Whの照射により照明された生態組織1の像（通常像）は通常観察用対物レンズ6によって通常観察用CCD撮像素子7の受光面に結像され、通常観察用CCD撮像素子7により電気的な画像信号に変換されてCCDケーブル27により画像取込部300に伝送される。一方、励起光Leが照射されたときに試料1から発生する蛍光Keの像（蛍光像）は蛍光観察用対物レンズ4によって蛍光像イメージファイバ26の端面Kiに結像され、その像は蛍光像イメージファイバ26内を伝搬して画像取込部300に接続された蛍光像イメージファイバ26の他方の端面Koに導かれる。

【 0 0 4 1 】

画像取込部 3 0 0 には、C C D ケーブル 2 7 によって伝送された電氣的な画像信号を A / D 変換する通常観察用 A / D 変換器 8 と A / D 変換された画像を記憶する通常画像メモリ 9 とが通常像の観察用に備えられ、一方蛍光像の観察用としては、蛍光像イメージファイバ 2 6 の端面 K o に導かれた蛍光像を、波長 4 1 0 n m 近傍以下の波長を遮断する励起光カットフィルタ 2 4 を介して蛍光用集光レンズ 2 3 により蛍光観察用高感度撮像素子 1 0 の受光面に結像させるように構成された光学系と、蛍光観察用高感度撮像素子 1 0 (冷却型裏面照射 C C D) と、蛍光観察用高感度撮像素子 1 0 によって受光され変換された電氣的な画像信号を A / D 変換する蛍光観察用 A / D 変換器 1 1 と、A / D 変換された画像を記憶する蛍光画像 h 1 メモリ 1 2 - 1、蛍光画像 h 2 メモリ 1 2 - 2 および蛍光画像 h 3 メモリ 1 2 - 3 からなる蛍光画像メモリ 1 2 とが備えられている。

【 0 0 4 2 】

なお、上記蛍光観察用高感度撮像素子 1 0 の受光面には、図 4 に示すような波長領域 h 1 (4 3 0 n m 近傍から 4 4 5 n m 近傍の間)、波長領域 h 2 (4 4 5 n m 近傍から 5 2 0 n m 近傍の間)、波長領域 h 3 (5 2 0 n m 近傍から 7 0 0 n m 近傍の間)のみをそれぞれ透過させる特性を備えた 3 種類のフィルタの集合体からなる図 5 に示すようなカラーモザイクフィルタ 1 0 a がオンチップされており、蛍光像は図 4 に示す 3 つの領域の波長帯域に分離されて受光される。

【 0 0 4 3 】

次に、上記第 1 の実施の形態における作用について説明する。

【 0 0 4 4 】

第 1 の実施の形態の蛍光観察装置は図 6 に示すタイミングチャートに従ってコントローラ 1 6 により制御されている。図 6 のタイミングチャートに示されるように、白色光光源 1 9 から発せられた白色光 W h は、白色光集光レンズ 2 2 および白色光ライトガイド 2 5 - 1 を介して内視鏡先端部 2 0 0 に導かれ照明レンズ 5 を介して生体組織 1 を照明する。白色光 W h によって照明された生体組織 1 の像は、通常観察用対物レンズ 6 により通常観察用 C C D 撮像素子 7 の受光面上に結像され、通常観察用 C C D 撮像素子 7 を構成する、光を電荷に変換する多数の

感光素子からなる感光部に露光され信号電荷に変換されて蓄積される。白色光W_hの照明が終了すると、感光部に蓄積された信号電荷は通常観察用CCD撮像素子7を構成する回路によって電気的な画像信号に変換されて読み出され、通常観察用A/D変換器8によりデジタル値に変換されて通常画像メモリ9に記憶される。

【0045】

上記白色光W_hの照射が終了すると、次に励起光光源17から発せられたパルス状の励起光L_eが、励起光集光レンズ21および励起光ライトガイド25-2を介して内視鏡先端部200に導かれ照明レンズ5を介して生体組織1に向って照射される。

【0046】

励起光L_eの照射により生体組織1から発せられた蛍光は蛍光観察用対物レンズ4によって蛍光像イメージファイバ26の端面K_iに結像され他方の端面K_oに伝搬される。端面K_oに伝搬された蛍光像は励起光カットフィルタ24により測定対象となる蛍光K_eに混入する励起光L_eが除去され、蛍光集光レンズ23によってモザイクフィルタ10aがオンチップされた蛍光観察用高感度撮像素子10の受光面上に結像され、蛍光観察用高感度撮像素子10の感光部に露光されて信号電荷として蓄積される。励起光L_eのパルス状の照射が終了すると、感光部に蓄積された信号電荷は蛍光観察用高感度撮像素子10を構成する回路によって電気的な画像信号に変換されて読み出され、蛍光観察用A/D変換器11によりデジタル値に変換されて、蛍光画像h1メモリ12-1、蛍光画像h2メモリ12-2および蛍光画像h3メモリ12-3に記憶される。

【0047】

このとき、モザイクフィルタ10aのh1フィルタを透過し蛍光観察用A/D変換器11によりデジタル値に変換された蛍光の強度値は蛍光画像h1メモリ12-1に記憶され、h2フィルタを透過し蛍光観察用A/D変換器11によりデジタル値に変換された蛍光の強度値は蛍光画像h2メモリ12-2に記憶され、h3フィルタを透過し蛍光観察用A/D変換器11によりデジタル値に変換された蛍光の強度値は蛍光画像h3メモリ12-3に記憶される。

【0048】

ここで、励起光光源17に用いられる多重量子井戸構造InGaN半導体レーザ（活性層InGaN／InGaN）の動作条件について詳細を説明する。

【0049】

この半導体レーザは、単位時間当りの発振出力の積分値が単位時間当りの連続最大出力の積分値以下で駆動され、且つ、連続最大出力以上のピーク尖頭値を得るようにパルス発振デューティ比が設定されており、連続最大出力が P_{max} （mW）の上記半導体レーザを1／60秒の周期でパルス動作させるときの各単パルスの単位時間当りの発振出力の積分値に相当するエネルギー E を、単位時間当りの連続最大出力の積分値 J 以下の値に設定する必要がある。ここで、単位時間は1／60秒となるので、以下に示す条件を満たすことが必要となる。

【0050】

単パルスの上記エネルギー E （mJ） $\leq P_{max} / 60$

従って、例えば矩形波の電流の注入により発せられる矩形波のパルス幅を0.5 msecにするには、ピーク尖頭値は下記の値に設定される（図7（a）参照）。

【0051】

ピーク尖頭値 P_p （mW） $\leq (1000 / 0.5) \times (P_{max} / 60)$

\therefore ピーク尖頭値 P_p （mW） $\leq (2000 / 60) \times (P_{max} / 60)$

ここで、

$(2000 / 60) \times (P_{max} / 60) \doteq 33.3 \times P_{max}$

また、矩形波で駆動する場合のピーク尖頭値を P_p （mW）（ $P_p > P_{max}$ ）にするには、パルス幅が下記の値となるようにデューティ比が設定される（図7（b）参照）。

【0052】

パルス幅 W_d （sec） $\leq (1 / P_p) \times (P_{max} / 60)$

\therefore パルス幅 W_d （sec） $\leq P_{max} / (60 \times P_p)$

ここで、図8に示すようにInGaNは同一温度における転位の易動度がInGaAsPやGaAsに比べて10桁程度低い値となっており、さらに活性層を

InGaN／InGaN多重量子井戸構造とすることにより発振の条件が緩和されているので（発振閾値電流を低下させ温度依存性を小さくして発光効率が高められたので）上記のように、連続最大出力よりも高いピーク尖頭値で発振させてもCOD（光損傷：Catastrophic Optical Damage）が起こらず、ピーク尖頭値が高いパルス発振を安定的に継続させることができる。また、パルス駆動することにより熱の発生が断続的になり放熱時間が増すので、結晶の発熱によりMg等のドーピング材が熱拡散して活性層を横切り短絡することによる劣化を防ぐことができ素子の寿命を延ばすことができる。

【0053】

また、図6のタイミングチャートに示されるように、通常像と蛍光像とを1／60秒毎に取り込み、動画像を得るには、生体組織1への励起光Leの照射と白色光Whの照射とは1／60秒の中で重複しないように時間を設定しそれぞれの光を露光する必要がある。例えば、励起光Leの生体組織への照射と生体組織から発生する蛍光の露光は、白色光Wh光の照射が停止され通常観察用CCD撮像素子7が垂直ブランキング期間となっている間に実施するようなタイミングを設定する必要がある。そして、それぞれの撮像素子によって露光され感光部に蓄積された信号電荷を読み出す場合には、一旦蓄積された信号電荷を撮像素子を構成する感光部外の他の回路へ移動し退避させ、この退避した信号電荷を読み出すことにより、次の周期の信号電荷の読出しが始まるまでの約1／60秒間の余裕時間の間に信号電荷を読み出すことができるので、ノイズの少ない画像信号を得ることができる。

【0054】

蛍光画像h1メモリ12-1、蛍光画像h2メモリ12-2および蛍光画像h3メモリ12-3に記憶された画像信号の値は、画像演算メモリ13に出力され以下のような演算処理が施される。

【0055】

図9に拡大して示すようにモザイクフィルタ10aは4つの微小領域を備えた行列状の多数の区画からなり、例えば区画M11の中の4つの微小領域M11（1，1）、M11（1，2）、M11（2，1）、M11（2，2）には、図4

に示すような波長領域 h_1 、波長領域 h_2 、波長領域 h_3 のみをそれぞれ透過させるフィルタ特性を備えた h_1 フィルタ、 h_2 フィルタ、 h_3 フィルタが配設され、微小領域 $M_{11}(1, 1)$ には h_1 フィルタ、微小領域 $M_{11}(1, 2)$ および $M_{11}(2, 1)$ には h_2 フィルタ、微小領域 $M_{11}(2, 2)$ には h_3 フィルタが対応している。ここで、一般に、癌組織と正常組織とのプロファイルと比較すると、図4に示すように波長領域 h_2 において正常組織は癌組織と異なるプロファイルを有することが知られているので、波長領域 h_2 における蛍光強度を全波長領域の蛍光強度で除算することにより、癌組織と正常組織との識別が可能となる。すなわち、モザイクフィルタ 10a の区画 M_{11} の中の4つの微小領域 $M_{11}(1, 1)$ 、 $M_{11}(1, 2)$ 、 $M_{11}(2, 1)$ 、 $M_{11}(2, 2)$ に対応する個々の感光素子から得られる蛍光の強度値をそれぞれ $D_{11}(1, 1)$ 、 $D_{11}(1, 2)$ 、 $D_{11}(2, 1)$ 、 $D_{11}(2, 2)$ とすると、区画 M_{11} における識別値 DD_{11} は以下のように表される。すなわち、

$$\begin{aligned} DD_{11} &= h_2 \text{ フィルタを透過した蛍光強度} / \text{全波長領域の蛍光強度} \\ &= h_2 \text{ フィルタを透過した蛍光強度} / (h_1 \text{ フィルタを透過した蛍光強度} + h_2 \text{ フィルタを透過した蛍光強度} + h_3 \text{ フィルタを透過した蛍光強度}) \\ &= [\{D_{11}(1, 2) + D_{11}(2, 1)\} / 2] / [D_{11}(1, 1) + \{D_{11}(1, 2) + D_{11}(2, 1)\} / 2 + D_{11}(2, 2)] \end{aligned}$$

このようにして求められた値をモザイクフィルタ 10a の全ての区画、すなわち M_{11} 、 M_{12} 、 M_{13} 、 M_{14} ・・・に対応させて演算し、あらかじめ癌組織または正常組織と判定された生体組織から上記と同様の手法によって求めた、基準識別値 ST と比較することにより癌組織または正常組織との差異の度合いを値として求めることができ、その結果は識別差異値 SS として画像演算メモリ 13 に記憶される。すなわち、区画 M_{xy} における識別差異値 SS の値は以下の式によって求められる。

【0056】

$$SS(x, y) = DD_{xy} - ST$$

上記のようにして求められた識別差異値 SS は画像演算メモリ 13 から出力され、通常画像メモリ 9 から出力される通常画像の画像信号の値と共にビデオ信号

処理回路 1 4 に入力され、1 画面に通常画像と蛍光画像とが同時に表示されるように信号処理が施されて病変部の診断に供する情報として表示器 1 5 に出力され表示される。

【0 0 5 7】

なお、図 1 0 に示すように 1 段ペルチェ素子 2 8 を励起光光源 1 7 に密着して配設し多重量子井戸構造 InGaN 半導体レーザ（活性層 $\text{InGaN}/\text{InGaN}$ ）の動作温度を 10°C 以下に冷却すれば発振閾値電流は温度に依存して低下するので半導体レーザの寿命を大幅に延ばすことができると共に、最大出力が熱飽和で限定されずに、より高いピーク尖頭値を得ることができる。さらに複数段のペルチェ素子を用いて -20°C まで冷却すれば上記の効果をさらに高めることができる。

【0 0 5 8】

なお、上記第 1 の実施の形態では半導体レーザを多重量子井戸構造 InGaN 半導体レーザ（活性層 $\text{InGaN}/\text{InGaN}$ ）としたが、 InGaN 半導体レーザおよび他の GaN 系半導体レーザにおいても従来より優れた上記のような効果を得ることができる。

【0 0 5 9】

図 1 1 は本発明による蛍光観察装置の第 2 の実施の形態を示す概略構成図であり、生体組織に予め光感受性色素であるフォトフリン②を吸収させておき、このフォトフリン②を吸収させた生体組織に励起光を照射することにより生体組織から発せられる蛍光の発光状態の差により病変部の局在を診断する蛍光内視鏡に本発明を適用したものである。

【0 0 6 0】

第 2 の実施の形態においては、励起光光源 1 7 は発振波長 400nm の多重量子井戸構造 InGaN 半導体レーザ（活性層 $\text{InGaN}/\text{InGaN}$ ）が用いられ、発振閾値電流 I_{th} (mA) 以上の DC バイアス電流を加えながらパルス動作されている。

【0 0 6 1】

また、上記半導体レーザのパルス発振は、図 1 2 に示すように DC バイアス電

流により発生するLED光（自然放出光）の単位時間当り（1／60秒当り）の出力の積分値 B_o と単位時間当りのパルス発振出力の積分値 E_o が、単位時間当りの連続最大出力の積分値 J_o 以下になるように駆動され、かつ連続最大出力以上のピーク尖頭値を得るようにパルス発振デューティ比が設定されている。すなわち、

$$E_o + B_o \leq J_o$$

となるようにパルス発振デューティ比が設定されている。

【0062】

さらに、上記半導体レーザは紫外領域～可視領域の波長を発振することが可能なので、想定する光感受性色素の励起波長に応じて最適な波長を選択することができる。

【0063】

なお、第2の実施の形態においては、内視鏡先端部200にはCCDを備えておらず通常像と蛍光像とは共にイメージファイバ25により画像取込部300に伝搬される。画像取込部300には、モータ30により回転される円盤状のフィルタ29と、白色光 W_h で照明された生体組織1の像を撮像する通常観察用CCD撮像素子7と励起光 L_e の照射により生体組織1から発生した蛍光を撮像する蛍光観察用高感度撮像素子8が備えられている。

【0064】

フィルタ29は図13に示すように、通常像の観察に必要な波長領域の光を反射する反射領域29-1および蛍光像の観察に必要な波長領域の光を透過する透過領域29-2を備えている。その他の構成は実施例1と同様である。

【0065】

上記構成による第2の実施の形態の作用は第1の実施の形態と同様に図6に示すタイミングチャートに従ってコントローラ16により制御されており、白色光 W_h で生体組織1が照明されているときに得られる通常像はフィルタ29の反射領域29-1によって反射され通常観察用CCD撮像素子7の受光面に結像される。一方、励起光 L_e が生体組織1を照射しているときに得られる蛍光像はフィルタ29の透過領域29-2を透過して蛍光観察用高感度撮像素子10の受光面

に結像される。通常観察用 CCD 撮像素子 7 の受光面に結像された通常像は信号電荷に変換され、さらに画像信号に変換されて通常観察用 A/D 変換器 8 に出力され、通常観察用 A/D 変換器 8 によってデジタル値に変換されて通常画像メモリ 9 に記憶される。一方、蛍光観察用高感度撮像素子 10 の受光面に結像された蛍光像は信号電荷に変換され、さらに画像信号に変換されて蛍光観察用 A/D 変換器 11 に出力され、蛍光観察用 A/D 変換器 11 によってデジタル値に変換されて蛍光画像メモリ 12 に記憶される。

【0066】

通常画像メモリ 9 および蛍光画像メモリ 12 に記憶された画像信号はビデオ信号処理回路 14 に入力され、1 画面に通常画像と蛍光画像とが同時に表示されるように信号処理され、病変部の局在を診断する情報として表示器 15 に出力され表示される。その他の構成および作用は第 1 の実施の形態と同様である。

【0067】

なお、前記第 1 の実施の形態に補足して説明したペルチェ素子 28 を励起光源 17 に密着して配設する温調方式は、冷却による結露を防ぐために、図 14 に示すようにペルチェ素子 28 から延びる冷却板 28a に半導体レーザ 42 を密着させて固定し、この半導体レーザ 42 をカバー 28b によって密閉し、その内部に窒素を封入する方式とすることが好ましい。

【0068】

図 15 は本発明による蛍光観察装置の第 3 の実施の形態を示す概略構成図であり、第 1 の実施の形態と共通の機能を有する構成については第 1 の実施の形態と同一の符号を用いて示したものである。

【0069】

第 3 の実施の形態における蛍光観察装置 800 は、蛍光観察用高感度撮像素子 10 の受光面上にオンチップされるモザイクフィルタの構成を変更し、第 1 の実施の形態の構成に含まれていた蛍光画像 h3 メモリ 12-3 を除いたものであり、その他の構成は第 1 の実施の形態の構成と同様である。第 3 の実施の形態におけるモザイクフィルタ 10b は、図 16 に示されるような波長領域 h1 (430 nm 近傍から 740 nm 近傍の間)、波長領域 h2 (445 nm 近傍から 520

n m 近傍の間) の光をそれぞれ透過させる特性を備えた 2 種類の h 1 フィルタおよび h 2 フィルタを図 1 7 に示すような格子状に並べた集合体からなるものである。

【0 0 7 0】

次に、上記第 3 の実施の形態における作用について説明する。

【0 0 7 1】

第 3 の実施の形態の蛍光観察装置 8 0 0 は図 1 8 に示すタイミングチャートに従ってコントローラ 1 6 により制御されている。図 1 8 のタイミングチャートに示されるように、同じ矩形波形状を持つ 3 つの分割パルスから形成されたパルス状の励起光 L e が励起光光源 1 7 から発せられ、励起光集光レンズ 2 1 および励起光ライトガイド 2 5 - 2 を介して内視鏡先端部 2 0 0 に導かれて照明レンズ 5 を介して生体組織 1 に向って照射される。

【0 0 7 2】

励起光 L e の照射により生体組織 1 から発せられた蛍光は蛍光観察用対物レンズ 4 によって蛍光像イメージファイバ 2 6 の端面 K i に結像され他方の端面 K o に伝搬される。端面 K o に伝搬された蛍光像は励起光カットフィルタ 2 4 により測定対象となる蛍光 K e に混入する励起光 L e が除去され、蛍光集光レンズ 2 3 によってモザイクフィルタ 1 0 b がオンチップされた蛍光観察用高感度撮像素子 1 0 の受光面上に結像され露光されて、蛍光観察用高感度撮像素子 1 0 の感光部に信号電荷として蓄積される。パルス状の励起光 L e の照射が終了すると、感光部に蓄積された信号電荷は蛍光観察用高感度撮像素子 1 0 を構成する回路によって電気的な画像信号に変換されて読み出され、蛍光観察用 A/D 変換器 1 1 によりデジタル値に変換されて、蛍光画像 h 1 メモリ 1 2 - 1 および蛍光画像 h 2 メモリ 1 2 - 2 に記憶される。

【0 0 7 3】

このとき、モザイクフィルタ 1 0 b の h 1 フィルタを透過し蛍光観察用 A/D 変換器 1 1 によりデジタル値に変換された蛍光の強度値は蛍光画像 h 1 メモリ 1 2 - 1 に記憶され、h 2 フィルタを透過し蛍光観察用 A/D 変換器 1 1 によりデジタル値に変換された蛍光の強度値は蛍光画像 h 2 メモリ 1 2 - 2 に記憶される

【0074】

ここで、励起光光源17に用いられる多重量子井戸構造InGaN半導体レーザ（活性層InGaN／InGaN）の動作条件について詳細を説明する。

【0075】

この半導体レーザは、単位時間当りの発振出力の積分値が単位時間当りの連続最大出力の積分値以下で駆動され、且つ、連続最大出力以上のピーク尖頭値を得るようにパルス発振デューティ比が設定されており、連続最大出力が P_{max} の上記半導体レーザを1／60秒の周期でパルス動作させるときのパルス状の励起光の単位時間当りの発振出力の積分値に相当するエネルギー E を単位時間当りの連続最大出力の積分値 J 以下の値に設定する必要がある。ここで、単位時間は1／60秒（動画像の1フレーム分の時間）であり、連続最大出力（連続発振における最大定格出力）は $P_{max} = 10\text{ mW}$ 、パルス状の励起光を形成する分割パルス数＝3とすれば、以下に示す条件を満たすことが必要となる。

【0076】

各分割パルスのエネルギー $E_1\text{ (mJ)} \leq 10 / 60 / 3$

従って、例えば矩形波である分割パルスのパルス幅 W_d を $0.1\text{ }\mu\text{sec}$ とすると、分割パルスのピーク尖頭値 P_p は以下に示す条件を満たすことが必要となる。（図19参照）。

【0077】

ピーク尖頭値 $P_p\text{ (mW)} \leq E_1 / W_d = (10 / 60 / 3) \times (1 / 0.1 \times 10^{-6})$

\therefore ピーク尖頭値 $P_p\text{ (mW)} \leq (1 / 18) \times (1 / 1 \times 10^{-7})$

ここで、

$(1 / 18) \times (1 / 1 \times 10^{-7})\text{ (単位mW)} \doteq 5.6 \times 10^2\text{ (単位W)}$

となり、実際に半導体レーザを駆動する場合には、半導体レーザを破壊しないように、0～1の間の適当な安全係数 α を上記値に乗じた値をピーク尖頭値として設定するので、

ピーク尖頭値 $P_p\text{ (W)} \leq \alpha \times 5.6 \times 10^2$

となる。

【0078】

上記のようなパルス状の励起光の設定下において撮像され、蛍光画像 h 1 メモリ 1 2 - 1 および蛍光画像 h 2 メモリ 1 2 - 2 に記憶された画像信号の値は、画像演算メモリ 1 3 に出力され画像演算メモリ 1 3 において以下のような演算処理が施される。

【0079】

図 20 に拡大して示すようにモザイクフィルタ 1 0 a は 4 つの微小領域を備えた行列状の多数の区画からなり、例えば区画 M 1 1 の中の 4 つの微小領域には、図 1 6 に示す波長領域 h 1、波長領域 h 2 をそれぞれ透過させるフィルタ特性を備えた h 1 フィルタ、h 2 フィルタが配設され、微小領域 M 1 1 (1, 1) および M 1 1 (2, 2) には h 1 フィルタ、微小領域 M 1 1 (1, 2) および M 1 1 (2, 1) には h 2 フィルタ、が対応している。ここで、一般に、癌組織と正常組織とのプロファイルと比較すると、図 1 6 に示したように波長領域 h 1 と波長領域 h 2 において正常組織と癌組織とは異なるプロファイルを有することが知られているので、波長領域 h 2 における蛍光強度を全波長領域の蛍光強度で除算することにより、癌組織と正常組織との識別が可能となる。すなわち、モザイクフィルタ 1 0 b の区画 M 1 1 の中の 4 つの微小領域 M 1 1 (1, 1)、M 1 1 (1, 2)、M 1 1 (2, 1)、M 1 1 (2, 2) に対応する個々の感光素子から得られる蛍光の強度値をそれぞれ D 1 1 (1, 1)、D 1 1 (1, 2)、D 1 1 (2, 1)、D 1 1 (2, 2) とすると、

区画 M 1 1 における識別値 DD 1 1 は以下のように表される。すなわち、

$$\begin{aligned} DD 1 1 &= h 2 \text{ フィルタを透過した蛍光強度} / \text{全波長領域を透過した蛍光強度} \\ &= h 2 \text{ フィルタを透過した蛍光強度} / h 1 \text{ フィルタを透過した蛍光強度} \\ &= [\{ D 1 1 (1, 2) + D 1 1 (2, 1) \}] / [D 1 1 (1, 1) + D 1 1 (2, 2)] \end{aligned}$$

このようにして求められた値をモザイクフィルタ 1 0 b の全ての区画、すなわ

ちM11、M12、M13、M14・・・に対応させて演算し、あらかじめ癌組織または正常組織と判定された生体組織から上記と同様の手法によって求めた基準識別値STと比較することにより癌組織または正常組織との差異の度合いを値として求めることができ、その結果は識別差異値SSとして画像演算メモリ13に記憶される。

【0080】

上記のようにして求められた識別差異値SSは画像演算メモリ13から出力され、通常画像メモリ9から出力される通常画像の画像信号の値と共にビデオ信号処理回路14に入力され信号処理が施されて、通常画像と蛍光画像とがそれぞれ異なる表示器15aおよび表示器15bに表示される。その他の作用については第1の実施の形態と同様である。

【0081】

なお、上記第3の実施の形態においては、同じ矩形波形状を持つ3つの分割パルスから形成されるパルス状の励起光を生体組織1に照射する例を示したが、パルス状の励起光は3つの分割パルスから形成されるものに限らず、複数の分割パルスから形成されるものであればよく、さらにパルス形状およびピーク尖頭値等が各分割パルス毎に異なってもかまわない。

【0082】

また、上記第1から第3の実施の形態における生体組織へのパルス状の励起光の照射は必ずしも通常観察用CCD撮像素子7の垂直ブランキング期間に行う必要はないが、パルス状の励起光の照射を通常観察用CCD撮像素子7の垂直ブランキング期間に行えば、1フレーム1/60秒の期間内に蛍光像と通常像とをより高い品質で撮像することができる

図21は本発明による蛍光観察装置の第4の実施の形態を示す概略構成図であり、第1の実施の形態と共通の機能を有する構成については第1の実施の形態と同一の符号を用いて示したものである。

【0083】

第4の実施の形態における蛍光観察装置800は、第1の実施の形態において撮像素子の受光面上にオンチップされたモザイクフィルタの構成を変更し、通常

像と蛍光像とを共に撮像素子 10 によって撮像するように構成したものであり、内視鏡先端部 200 の通常観察用対物レンズ 6、通常観察用 CCD 撮像素子 7、CCD ケーブル 27 および画像取込部 300 の通常観察用 A/D 変換器 8、通常画像メモリ 9 等の通常像観察用の構成要素等は取り除かれ、その他の構成を第 1 の実施の形態の構成と同様にしたものである。

【0084】

モザイクフィルタ 10c は、第 3 の実施例において説明した図 16 に示されるような波長領域 h_1 (430nm 近傍から 750nm 近傍の間)、波長領域 h_2 (445nm 近傍から 520nm 近傍の間) の光をそれぞれ透過させる特性を備えた 2 種類の h_1 、 h_2 フィルタおよび可視光 (白色光) を透過させる h_3 フィルタが図 22 に拡大して示すような格子状に並んだ集合体からなるものである。区画 M11 における微小領域 M11 (1, 1) には h_1 フィルタ、微小領域 M11 (1, 2) および M11 (2, 1) には h_2 フィルタ、微小領域 M11 (2, 2) には h_3 フィルタが対応している。

【0085】

次に、上記第 4 の実施の形態における作用について説明する。

【0086】

h_1 フィルタおよび h_2 フィルタを通して撮像素子 10 によって撮像され出力された画像信号は、A/D 変換器 11 によってデジタル値に変換され蛍光画像 h_1 メモリ 12-1 および蛍光画像 h_2 メモリ 12-2 に一旦記憶された後、画像演算メモリ 13 に出力され画像演算メモリ 13 において以下のような演算処理が施される。

【0087】

すなわち、モザイクフィルタ 10c の区画 M11 の中の 4 つの微小領域に対応する撮像素子 10 の個々の感光素子から得られる光の受光強度値を表す画像信号をそれぞれ $D_{11}(1, 1)$ 、 $D_{11}(1, 2)$ 、 $D_{11}(2, 1)$ 、 $D_{11}(2, 2)$ とすると、

$DD_{11} = h_2$ フィルタを透過した蛍光強度 / 全波長領域を透過した蛍光強度

= h 2 フィルタを透過した蛍光強度 / h 1 フィルタを透過した蛍光強度

$$= [\{ D 1 1 (1 , 2) + D 1 1 (2 , 1) \} / 2] / [D 1 1 (1 , 1)]$$

このようにして求められた値をモザイクフィルタ 1 0 b の全ての区画、すなわち M 1 1、M 1 2、M 1 3、M 1 4・・・に対応させて演算し、あらかじめ癌組織または正常組織と判定された生体組織から求めた基準識別値 S T と比較することにより癌組織または正常組織との差異の度合いを値として求めることができ、その結果は識別差異値 S S として画像演算メモリ 1 3 に記憶される。

【 0 0 8 8 】

一方、h 3 フィルタを透過した可視光の強度は M 1 1 (2 , 2) に対応する感光素子から得られる信号電荷は、蛍光観察用 A / D 変換器 1 1 によりデジタル値に変換された画像信号 D 1 1 (2 , 2) は蛍光画像 h 3 メモリ 1 2 - 3 に一旦記憶され画像演算メモリ 1 3 に出力され記憶される。

【 0 0 8 9 】

上記のようにして求められ画像演算メモリ 1 3 に記憶された識別差異値 S S と可視光によって照明された通常像を表す画像信号の値とは共にビデオ信号処理回路 1 4 に入力され信号処理が施されて通常画像と蛍光画像とがそれぞれ異なる表示器 1 5 a および表示器 1 5 b に表示される。その他の作用については第 1 の実施の形態と同様である。

【 0 0 9 0 】

また、上記第 4 の実施の形態において、モザイクフィルタ 1 0 c をオンチップした撮像素子 1 0 を図 2 3 に示すように内視鏡先端部 2 0 0 に配置し、蛍光観察用対物レンズ 4 によって結像された蛍光像を、蛍光像イメージファイバ 2 6 を介さずに撮像素子 1 0 によって直接撮像するようにすることもできる。なお、上記生体組織 1 の像を撮像する光学系は、撮像素子 1 0 を内視鏡先端部 2 0 0 に容易に収容できるようにするために、蛍光観察用対物レンズ 4 によって伝播される生体組織 1 の像をプリズム 3 1 によって略 9 0 度折り曲げて撮像素子 1 0 上に結像させるように構成されている。

【 0 0 9 1 】

図 2 4 は本発明による蛍光観察装置の第 5 の実施の形態を示す概略構成図であり、第 1 の実施の形態と共通の機能を有する構成については第 1 の実施の形態と同一の符号を用いて示したものである。

【 0 0 9 2 】

第 5 の実施の形態における蛍光観察装置 8 0 0 は、励起光光源 1 7 として量子井戸構造 I n G a N 半導体レーザ（発光層 I n G a N / I n G a N）を 1 0 本備え、また通常観察用 C C D 撮像素子 7 が内視鏡先端部 2 0 0 に容易に収容できるように、生体組織 1 の像を伝播させる光路をプリズム 4 1 によって略 9 0 度折り曲げて通常観察用 C C D 撮像素子 7 上に結像させるようにしたものであり、その他の構成は第 1 の実施の形態の構成と同様である。

【 0 0 9 3 】

なお、1 0 本の半導体レーザから構成される励起光光源 1 7 は、図 2 5 に示すように各半導体レーザ 4 2 の射出口にマイクロレンズ 4 3 が装着され、各半導体レーザ 4 2 から射出された励起光 L e をマイクロレンズ 4 3 によって平行光束として射出するものである。そして、この平行光束として射出された励起光 L e は励起光集光レンズ 2 1 によって集光され励起光ライトガイド 2 5 - 2 の端面 R i に入射される。

【 0 0 9 4 】

次に、上記第 5 の実施の形態における作用について説明する。

【 0 0 9 5 】

上記第 1 から第 4 の実施の形態においては、コントロール部 1 6 によって半導体レーザをパルス駆動させ、1 / 6 0 秒周期でパルス状の励起光 L e を照射する例を示したが、第 5 の実施の形態においては半導体レーザをパルス駆動させずに、すなわち Q スイッチ等の手法により連続最大出力（連続最大定格出力）を超える出力を発生させるパルス駆動は行わずに、連続発振駆動（以後 C W 駆動と呼ぶ）させることにより連続最大出力以内の出力でレーザを発振させている状態と、レーザの発振を停止させている状態とを交互に作り出すことにより（または C W 駆動の O N / O F F を行うことにより）パルス状の励起光を発生させている。

【 0 0 9 6 】

第 5 の実施の形態の蛍光観察装置は図 2 6 に示すタイミングチャートに従ってコントローラ 1 6 により制御されており、白色光光源 1 9 から発せられた白色光（可視光）はフレーム 1 の期間において約 $1/30$ 秒間生体組織 1 を照射し、この白色光 W_h により照明された通常像を受光した通常観察用 CCD 撮像素子 7 からはフレーム 2 の期間において受光した蛍光像が画像信号として読み出される。

【 0 0 9 7 】

一方、励起光光源 1 7 から発せられた CW 駆動による励起光はフレーム 2 の期間において約 $1/30$ 秒間生体組織 1 を照射し、この励起光 L_e の照射によって生体組織 1 から発生した蛍光は、モザイクフィルタ 1 0 a がオンチップされた蛍光観察用高感度撮像素子 1 0 の受光面上に結像され露光されて、蛍光観察用高感度撮像素子 1 0 の感光部に信号電荷として蓄積される。励起光 L_e のパルス状の照射が終了すると、感光部に蓄積された信号電荷はフレーム 3 の期間内に蛍光観察用高感度撮像素子 1 0 を構成する回路によって電気的な画像信号に変換されて読み出される。

【 0 0 9 8 】

このように白色光 W_h と励起光 L_e とを約 $1/30$ 秒間づつ生体組織 1 に交互に照射することにより蛍光像および通常像を 1 フレーム / $(1/15)$ 秒の動画像として撮像することができる。その他の作用は第 1 の実施の形態と同様である。

【 0 0 9 9 】

また、蛍光観察用高感度撮像素子 1 0 の受光面にオンチップされたモザイクフィルタ 1 0 a の代わりに、波長領域 h_1 （ 430 nm 近傍から 445 nm 近傍の間）、波長領域 h_2 （ 445 nm 近傍から 520 nm 近傍の間）、波長領域 h_3 （ 520 nm 近傍から 750 nm 近傍の間）の光をそれぞれ透過させる、モザイクフィルタ 1 0 a と同等の波長透過特性を備えた扇形状の h_1 、 h_2 および h_3 フィルタを 120 度分づつ結合させた図 2 7 に示すような回転フィルタ 4 4 を、図 2 8 に示すようにモータ 4 5 の回転軸に取り付けて蛍光観察用高感度撮像素子 1 0 と蛍光用集光レンズ 2 3 との間に配置し、 $1/30$ 秒で一回転する速さで回

転させることにより、図 2 6 のタイミングチャートのフレーム 2、フレーム 4 等の偶数フレームのときに蛍光観察用高感度撮像素子 1 0 の受光面に入射する蛍光を時分割的に分光し撮像することもできる。

【0 1 0 0】

また、回転フィルタ 4 4 の代わりに、上記と同様の波長透過特性を備えた扇形状の h 1、h 2 および h 3 フィルタをそれぞれ 6 0 度分づつ結合させ、さらに可視光を透過させる半円状の h 4 フィルタを結合させた図 2 9 に示すような回転フィルタ 4 4 ' をモータ 4 5 に取り付け蛍光観察用高感度撮像素子 1 0 と蛍光用集光レンズ 2 3 との間に配置し 1 / 1 5 秒で一回転する速さで回転させることにより、図 2 6 のタイミングチャートのフレーム 2、フレーム 4 等の偶数フレームのときに蛍光観察用高感度撮像素子 1 0 の受光面に入射する蛍光を h 1、h 2 および h 3 フィルタによって時分割的に分光し蛍光像を撮像する共に、フレーム 1、フレーム 3 等の奇数フレームのときに h 4 フィルタによって可視光の波長領域を透過させ通常像を撮像することもできる。なお、上記の場合には通常像を撮像するための通常観察用対物レンズ 6、通常観察用 CCD 撮像素子 7 等の構成要素は不要となり、回転フィルタ 4 4 ' 中の h 4 フィルタを通して蛍光観察用高感度撮像素子 1 0 によって撮像され出力された通常像を表す画像信号は通常観察用 A / D 変換器 8 に入力され通常画像メモリ 9 を経由してビデオ信号処理回路 1 4 に出力される。

【0 1 0 1】

図 3 0 は本発明による蛍光観察装置の第 6 の実施の形態の概略構成図であり、第 5 の実施の形態と共通の機能を有する構成については第 5 の実施の形態と同一の符号を用いて示したものである。

【0 1 0 2】

第 6 の実施の形態における蛍光観察装置の光源部 1 0 0 には、モータ 4 6 の回転軸に固定された光源回転フィルタ 4 7 が励起光集光レンズ 2 1 と励起光光源 1 7 との間に配設されており、その他の構成は第 5 の実施の形態と同様である

なお、光源回転フィルタ 4 7 は、4 3 0 n m 近傍から 7 5 0 n m 近傍の間の光を透過させる f 1 フィルタと光を遮断する f 2 フィルタとが図 3 1 に示すように

半円状に 1 8 0 度分づつ結合されたものであり、モータ 4 6 により 1 / 1 5 秒で 1 回転する速度で回転している。

【 0 1 0 3 】

次に、上記第 6 の実施の形態における作用について説明する。

【 0 1 0 4 】

上記第 5 の実施の形態においては、1 0 本の InGa N 半導体レーザからなる励起光光源 1 7 を CW 駆動させることにより連続最大出力以内でレーザを発振させている状態と、レーザを発振を停止させている状態とを交互に作り出すことにより（または CW 駆動の ON / OFF を行うことにより）パルス状の励起光を発生させていたが、第 6 の実施の形態においては 1 0 本の InGa N 半導体レーザを常に CW 駆動させ、すなわち CW 駆動の ON / OFF をせず常に ON の状態で駆動させ、光源回転フィルタ 4 7 を 1 / 1 5 秒で 1 回転させることにより、パルス状の励起光を発生させている。

【 0 1 0 5 】

そして光源部 1 0 0 の白色光光源 1 9 および励起光光源 1 7 は、前記と同様に図 2 6 に示すタイミングチャートに従ってコントローラ 1 6 により制御され、白色光光源 1 9 から発せられた白色光 Wh はフレーム 1 の期間を含む奇数フレームにおいて約 1 / 3 0 秒間生体組織 1 を照射し、一方、励起光光源 1 7 から常に CW 駆動により射出されてる励起光は光源回転フィルタ 4 7 によりフレーム 2 の期間を含む偶数フレームにおいて約 1 / 3 0 秒間生体組織 1 を照射する。

【 0 1 0 6 】

このように白色光 Wh と励起光 Le とを交互に約 1 / 3 0 秒間づつ生体組織 1 に照射することにより蛍光像および通常像を 1 フレーム / (1 / 1 5) 秒の動画像として撮像することができる。その他の作用は第 5 の実施の形態と同様である。

【 0 1 0 7 】

図 3 2 は本発明による蛍光観察装置の第 7 の実施の形態の概略構成図であり、第 1 の実施の形態と共通の機能を有する構成については第 1 の実施の形態と同一の符号を用いて示したものである。

【0108】

第7の実施の形態における蛍光観察装置800は、第1の実施の形態における白色光Whを生体組織1に照射するための白色光光源等の構成要素と通常像を撮像する通常観察用CCD等の構成要素とを取り除いた構成からなる。

【0109】

次に、上記第7の実施の形態における作用について説明する。

【0110】

上記第1から第6の実施の形態においては、パルス状の励起光Leを生体組織1に照射していたが、第7の実施の形態においては図33のタイミングチャートに示すように励起光光源17の半導体レーザを常にCW駆動させることにより、すなわちCW駆動のON/OFFを行うことなく、かつ上記第6の実施の形態のように半導体レーザから発生した励起光を間欠的に遮断することなく連続状の励起光を生体等の試料に照射するものであり、蛍光像のみが撮像され表示される。その他の作用については第1の実施の形態と同様である。

【0111】

なお、前記第1から第7の各実施の形態においては、活性層がInGa_N/InGa_N多重量子井戸構造のInGa_N半導体レーザを励起光光源として用いた例を主に示したが、上記半導体レーザとしてその他のInGa_N系の半導体レーザあるいはGa_N系の半導体レーザを用いても同様の効果を得ることができる。

【0112】

また、前記半導体レーザとしてGa_Nブロードエリア型半導体レーザやGa_N面発光型半導体レーザを用いてもよい。これらの半導体レーザを用いることにより安価で高出力な励起光光源を得ることができる。また、1個の半導体レーザで出力が不足する場合は、複数のレーザ発光点を持つアレイ型半導体レーザを用いたり、第5の実施の形態に示したように複数個の半導体レーザを並列に駆動して所望の出力を得ることもできる。

【0113】

また、前記第1の実施の形態において説明した温調方式は、その他の各実施の形態にも適用することができ同様の効果を得ることができる。

【 0 1 1 4 】

また、前記実施の形態においては、本発明による蛍光観察装置を内視鏡へ適用し癌組織を診断する例を主に説明したが、本発明による蛍光観察装置は手術用顕微鏡およびコルポスコープ等に適用することもでき癌組織以外の病変組織の診断にも応用することができる。

【 0 1 1 5 】

上記のように本発明によれば、半導体レーザの構成材料およびその駆動方式の設定等を最適化することにより、高出力な励起光を照射することができる光源を備えた蛍光観察装置を小型化および低価格化することができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明の第 1 の実施の形態による蛍光観察装置の概略構成図

【図 2】

半導体レーザの特性を示す図

【図 3】

半導体レーザの内部構造を示す図

【図 4】

測定波長領域および生体組織から発生する蛍光のプロファイルを示す図

【図 5】

モザイクフィルタ 1 0 a の構造を示す図

【図 6】

励起光と白色光の照射のタイミングを示すタイミングチャート図

【図 7】

(a) パルス幅 0. 5 m m で半導体レーザを駆動する条件を示した図

(b) ピーク尖頭値 2 0 0 m W で半導体レーザを駆動する条件を示した図

【図 8】

転位の温度依存性を示した図

【図 9】

モザイクフィルタ 1 0 a の拡大図

【図 1 0】

光源をペルチェ素子で冷却する構成とした図

【図 1 1】

本発明の第 2 の実施の形態による蛍光観察装置の概略構成図

【図 1 2】

L E D 光出力値、連続最大出力値およびピーク尖頭値の関係を示す図

【図 1 3】

円盤形状のフィルタの構造を示す図

【図 1 4】

半導体レーザの温調手段の詳細を示す図

【図 1 5】

第 3 の実施の形態の概略構成を示す図

【図 1 6】

波長領域 h_1 と波長領域 h_2 とを示す図

【図 1 7】

モザイクフィルタ 1 0 b の構成を示す図

【図 1 8】

励起光と白色光の照射のタイミングを示すタイミングチャート図

【図 1 9】

連続最大出力値と分割パルスのピーク尖頭値との関係を示す図

【図 2 0】

モザイクフィルタ 1 0 b の拡大図

【図 2 1】

本発明の第 4 の実施の形態による蛍光観察装置の概略構成を示す図

【図 2 2】

モザイクフィルタ 1 0 c の拡大図

【図 2 3】

撮像素子を内視鏡先端部に配置した構造を示す図

【図 2 4】

本発明の第 5 の実施の形態による蛍光観察装置の概略構成を示す図

【図 2 5】

1 0 本の半導体レーザから構成される励起光光源の構造を示す図

【図 2 6】

励起光と白色光の照射のタイミングを示すタイミングチャート図

【図 2 7】

3 つのフィルタからなる回転フィルタの構成を示す図

【図 2 8】

回転フィルタが配置される位置を示す図

【図 2 9】

4 つのフィルタからなる回転フィルタの構成を示す図

【図 3 0】

本発明の第 6 の実施の形態による蛍光観察装置の概略構成を示す図

【図 3 1】

光源回転フィルタの構成を示す図

【図 3 2】

本発明の第 7 の実施の形態による蛍光観察装置の概略構成を示す図

【図 3 3】

励起光照射のタイミングを示すタイミングチャート図

【符号の説明】

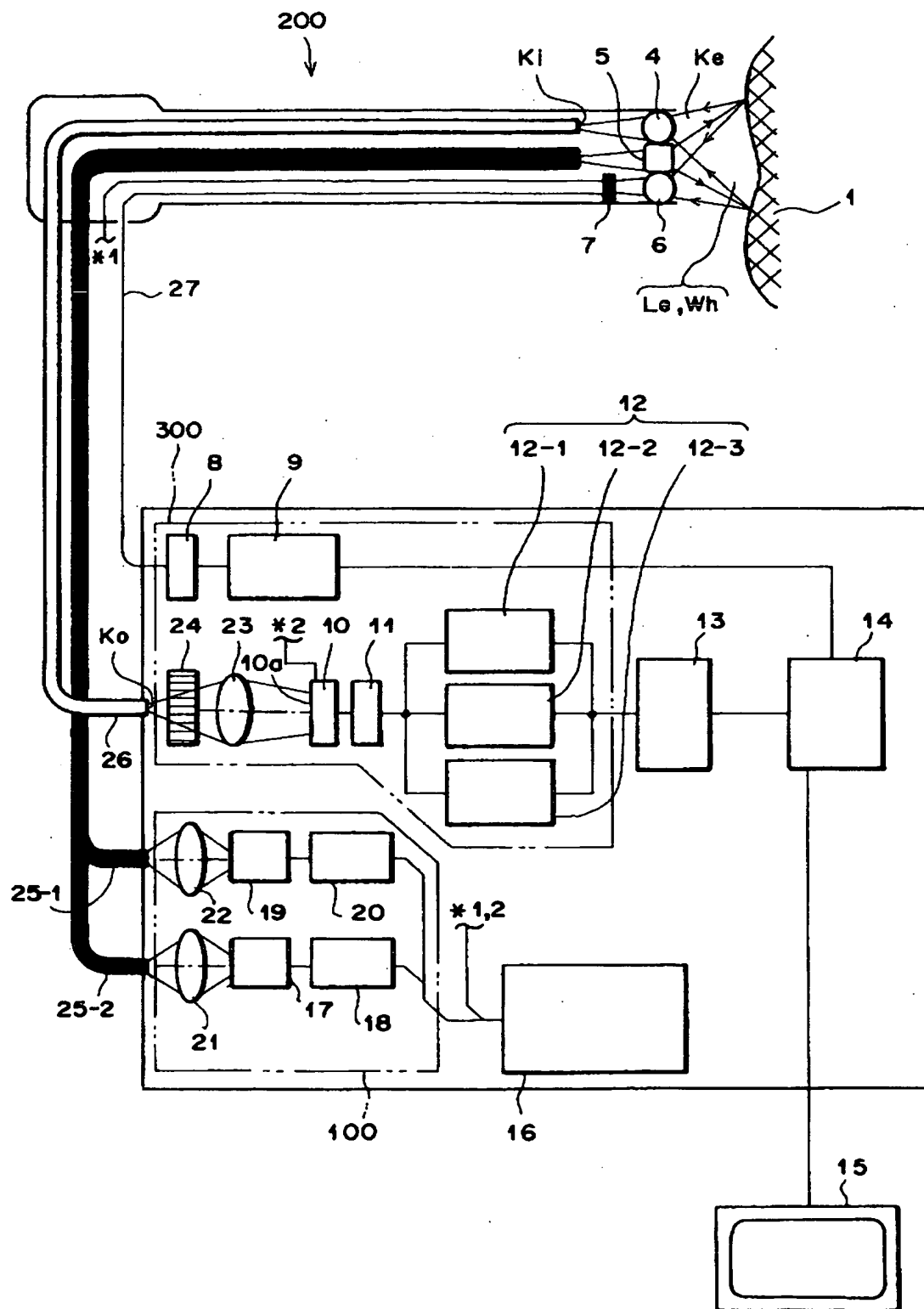
- 1 試料
- 4 蛍光観察用対物レンズ
- 5 照明レンズ
- 6 通常観察用対物レンズ
- 7 通常観察用 C C D
- 8 通常観察用 A / D 変換器
- 9 通常画像メモリ
- 1 0 蛍光観察用高感度撮像素子
- 1 1 蛍光観察用 A / D 変換器

1 2	蛍光画像メモリ
1 3	画像演算メモリ
1 4	ビデオ信号処理回路
1 5	表示部
1 6	コントロール部
1 7	励起光光源
1 8	L D 電源
1 9	白色光光源
2 0	白色光電源
2 1	励起集光レンズ
2 2	白色集光レンズ
2 3	蛍光用集光レンズ
2 4	励起光カットフィルタ
2 5 - 1	白色光ライトガイド
2 5 - 2	励起光ライトガイド
2 6	蛍光像イメージファイバ
2 7	C C D ケーブル
1 0 0	光源部
2 0 0	内視鏡先端部
3 0 0	画像取込部
W h	白色光
L e	励起光
K i	端面
K o	端面

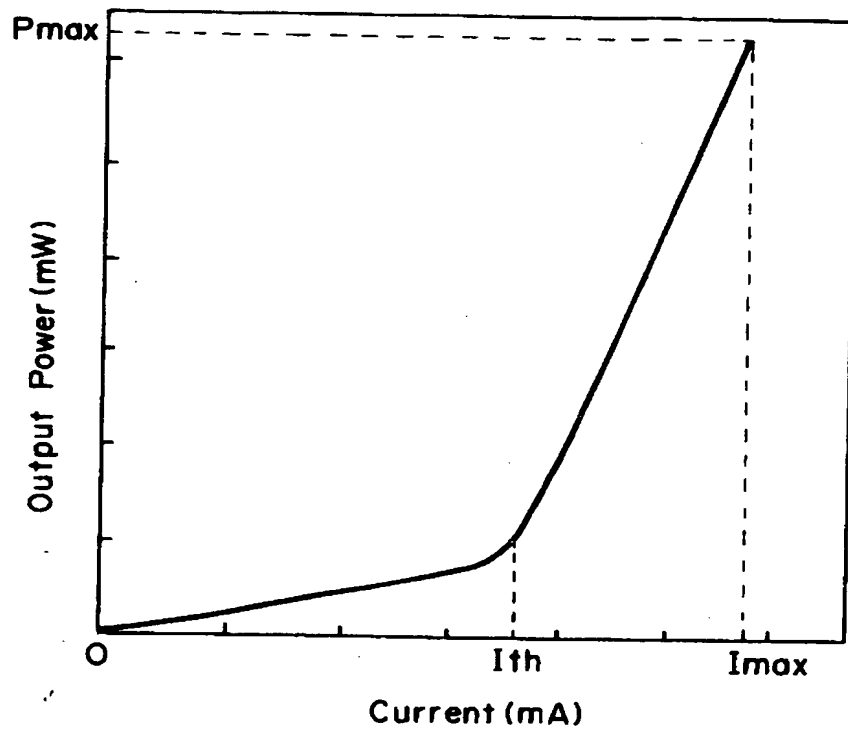
【書類名】

凶面

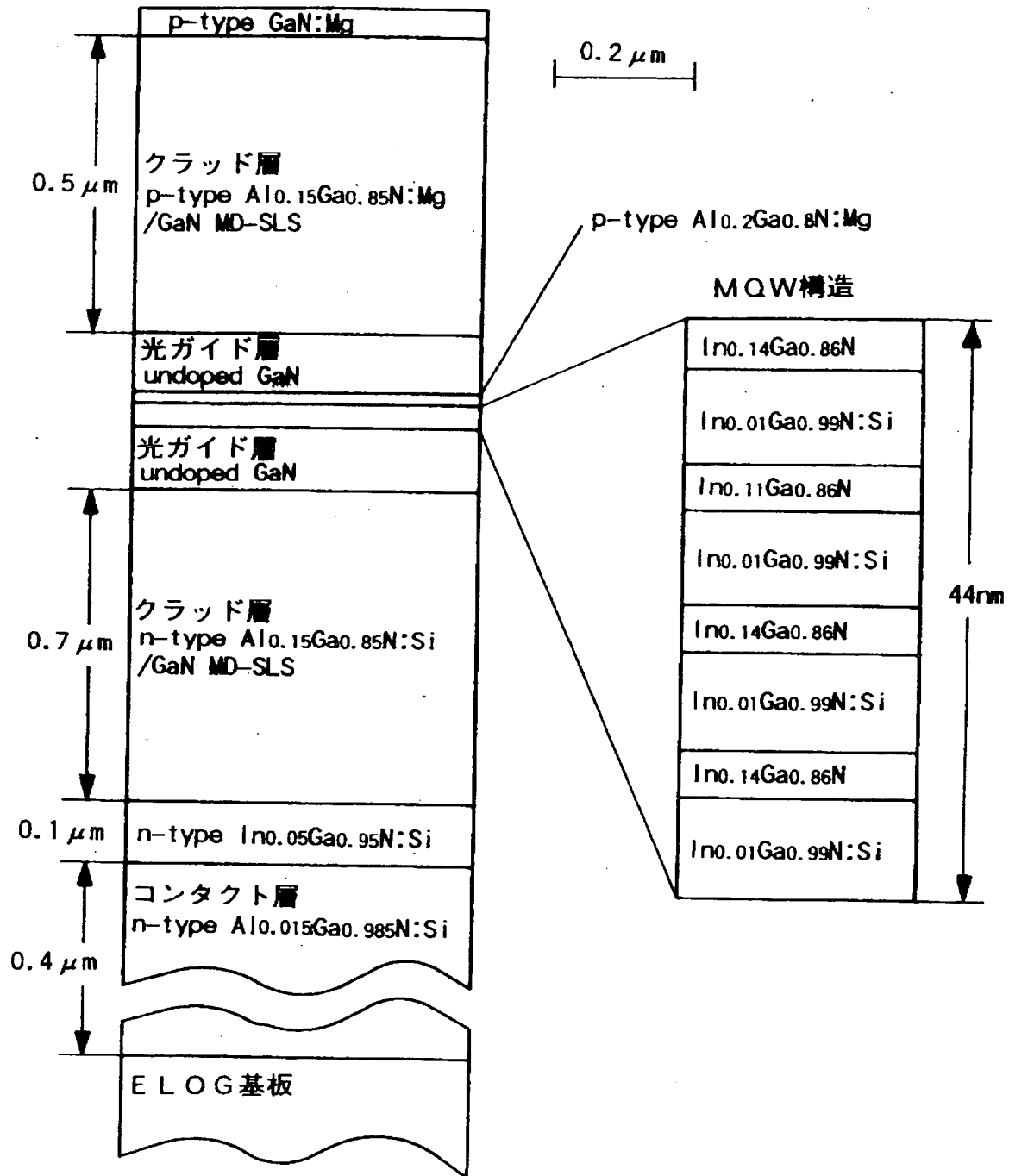
【図 1】



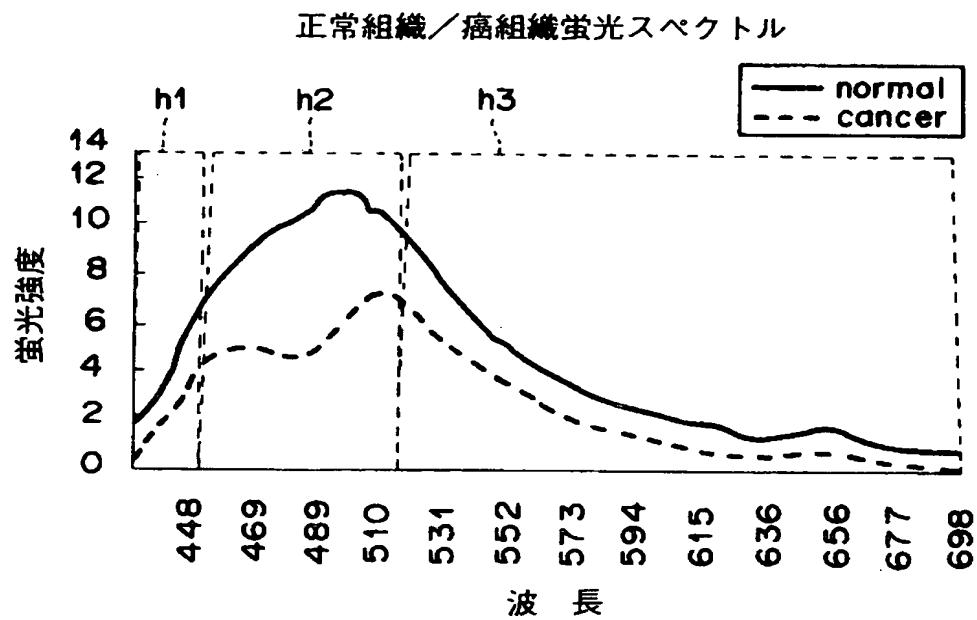
【図2】



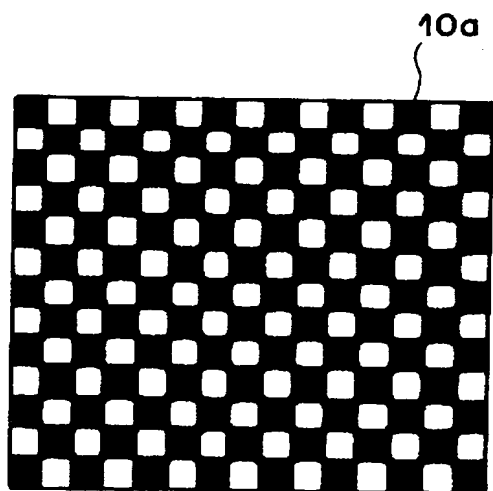
【図 3】



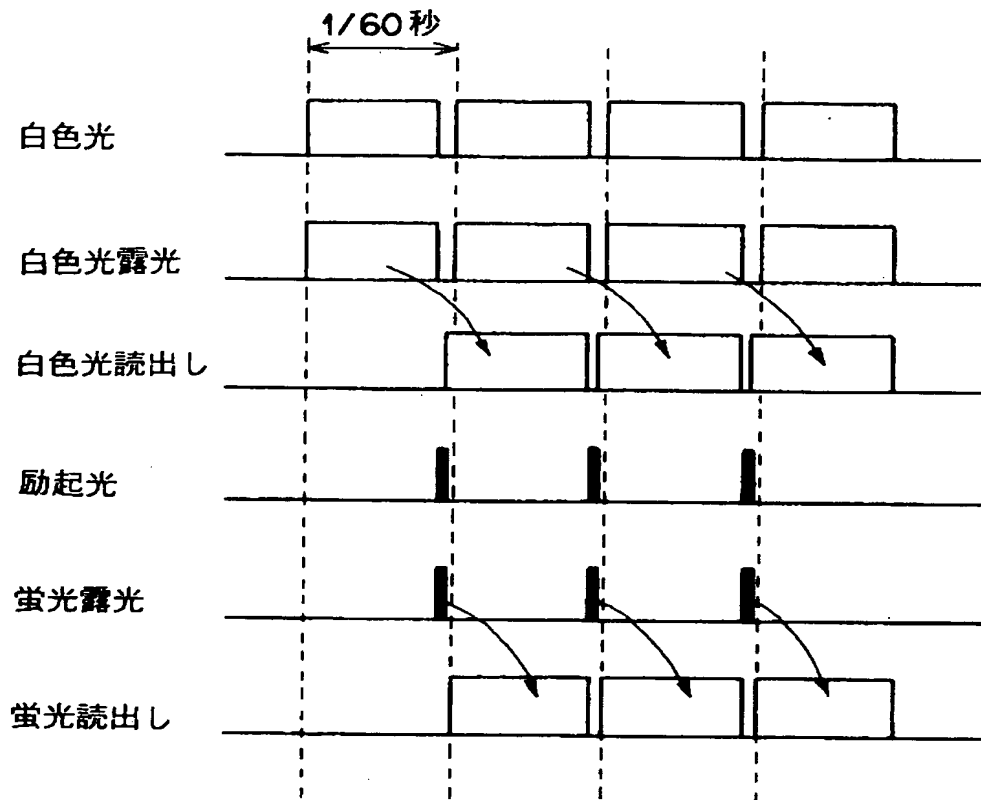
【図 4】



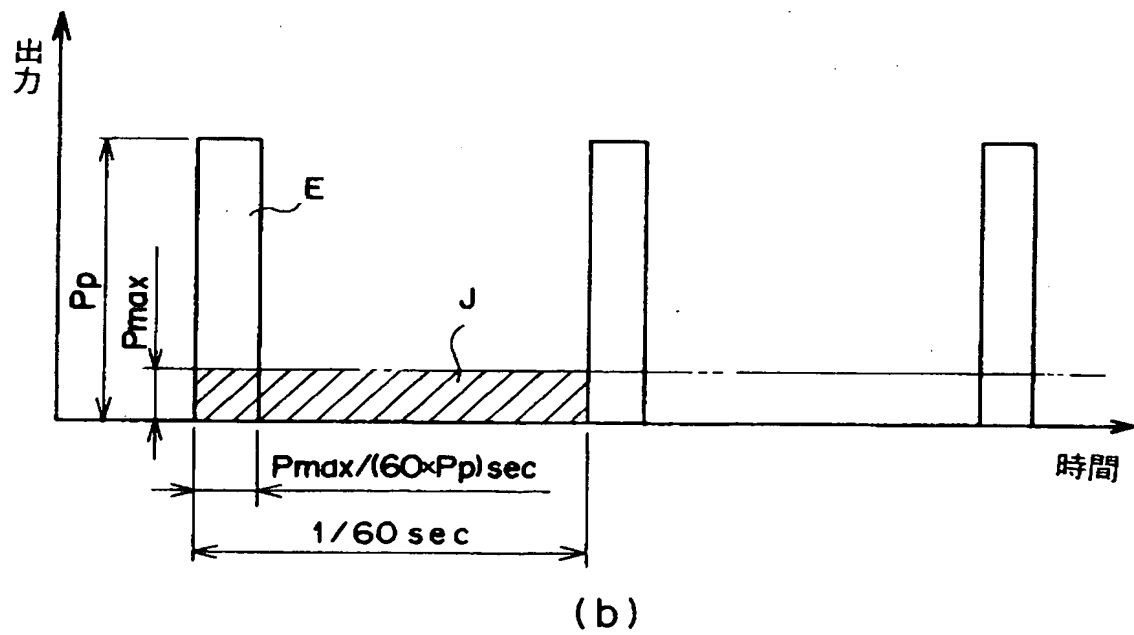
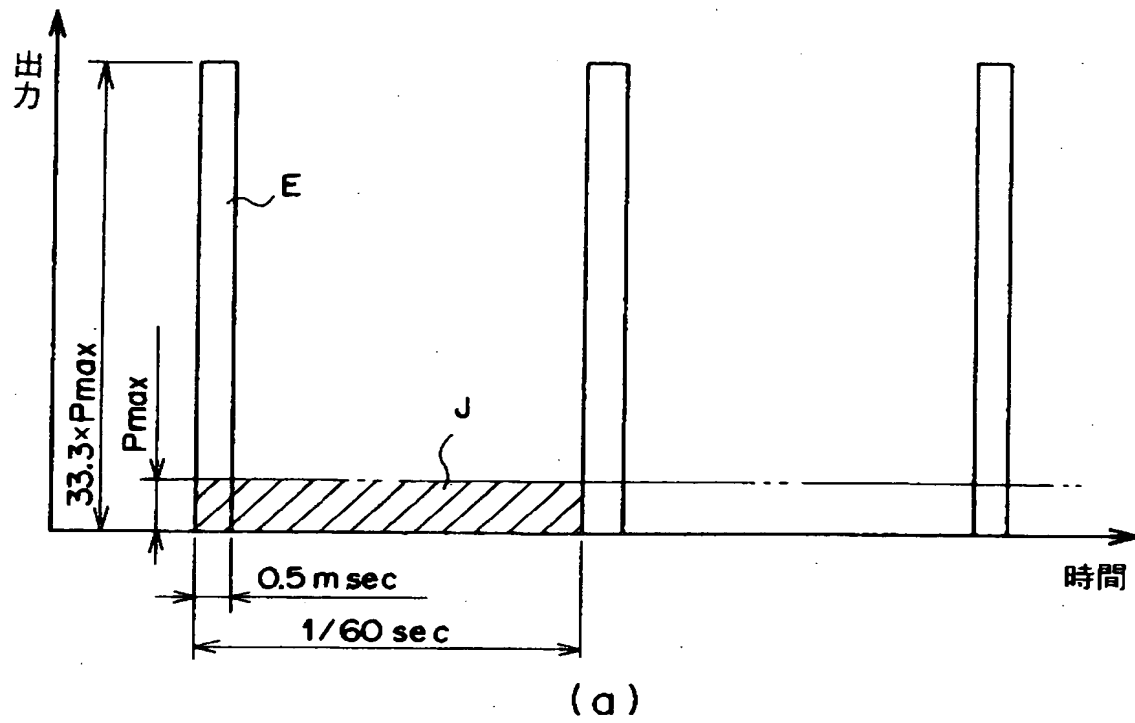
【図 5】



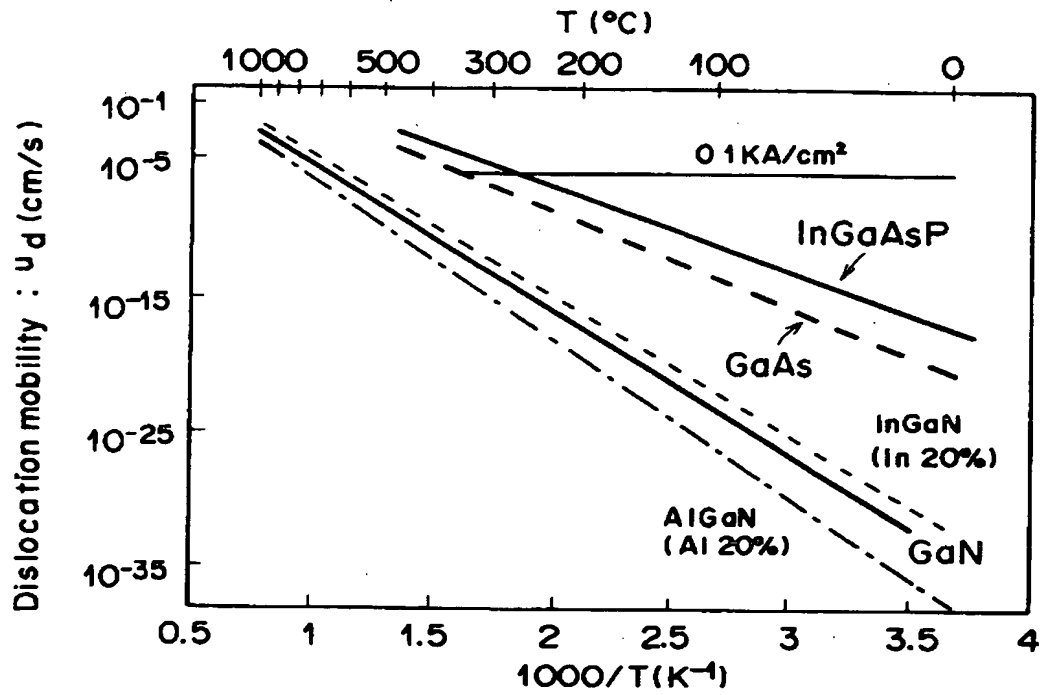
【図 6】



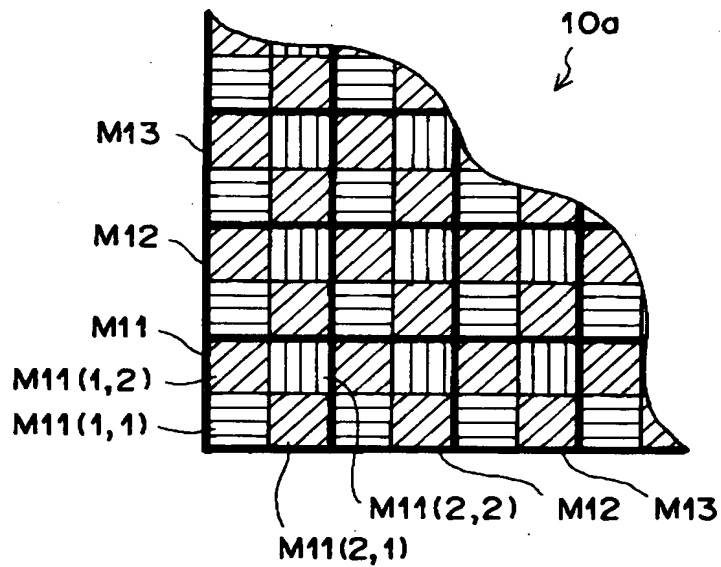
【図 7】



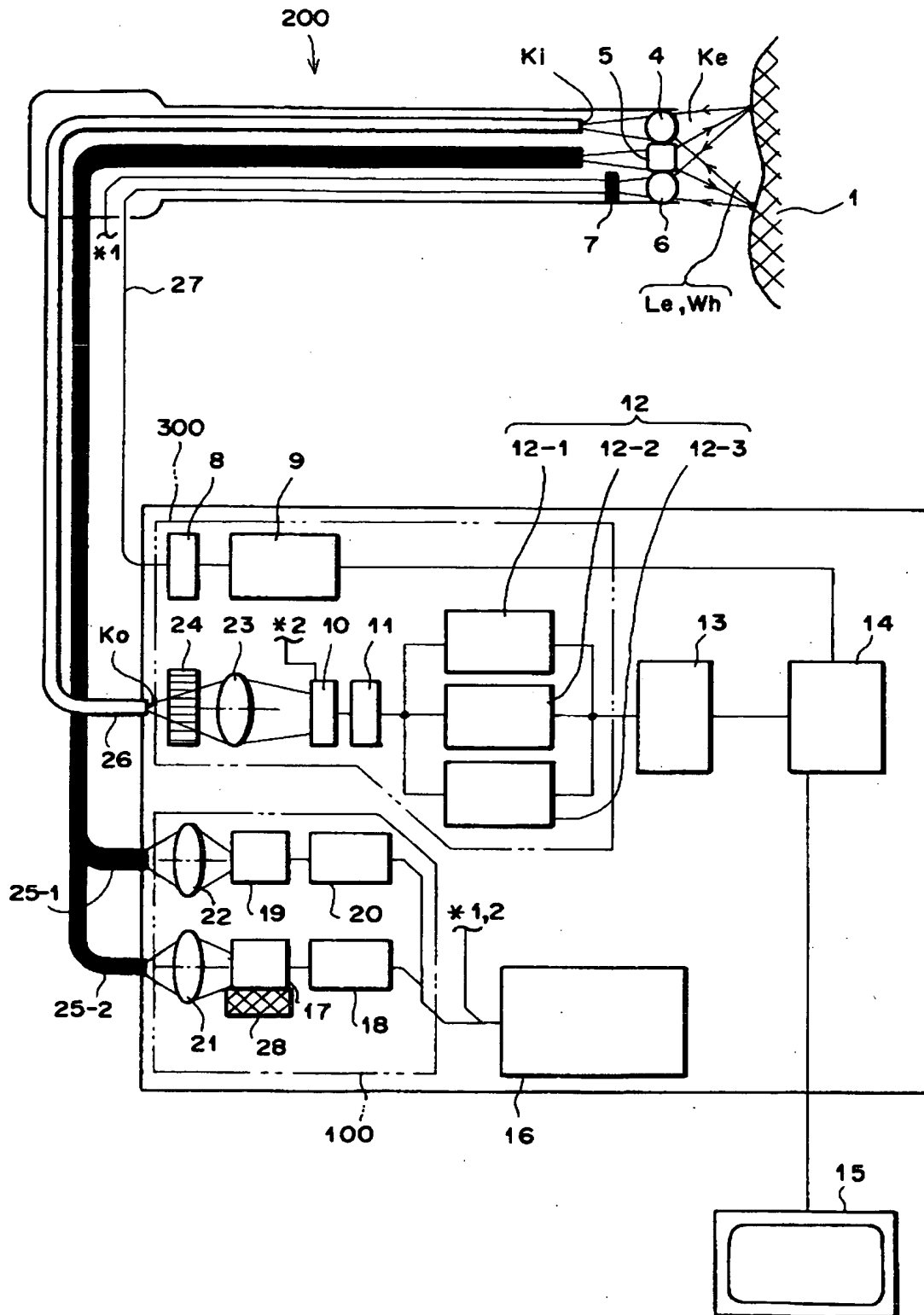
【図 8】



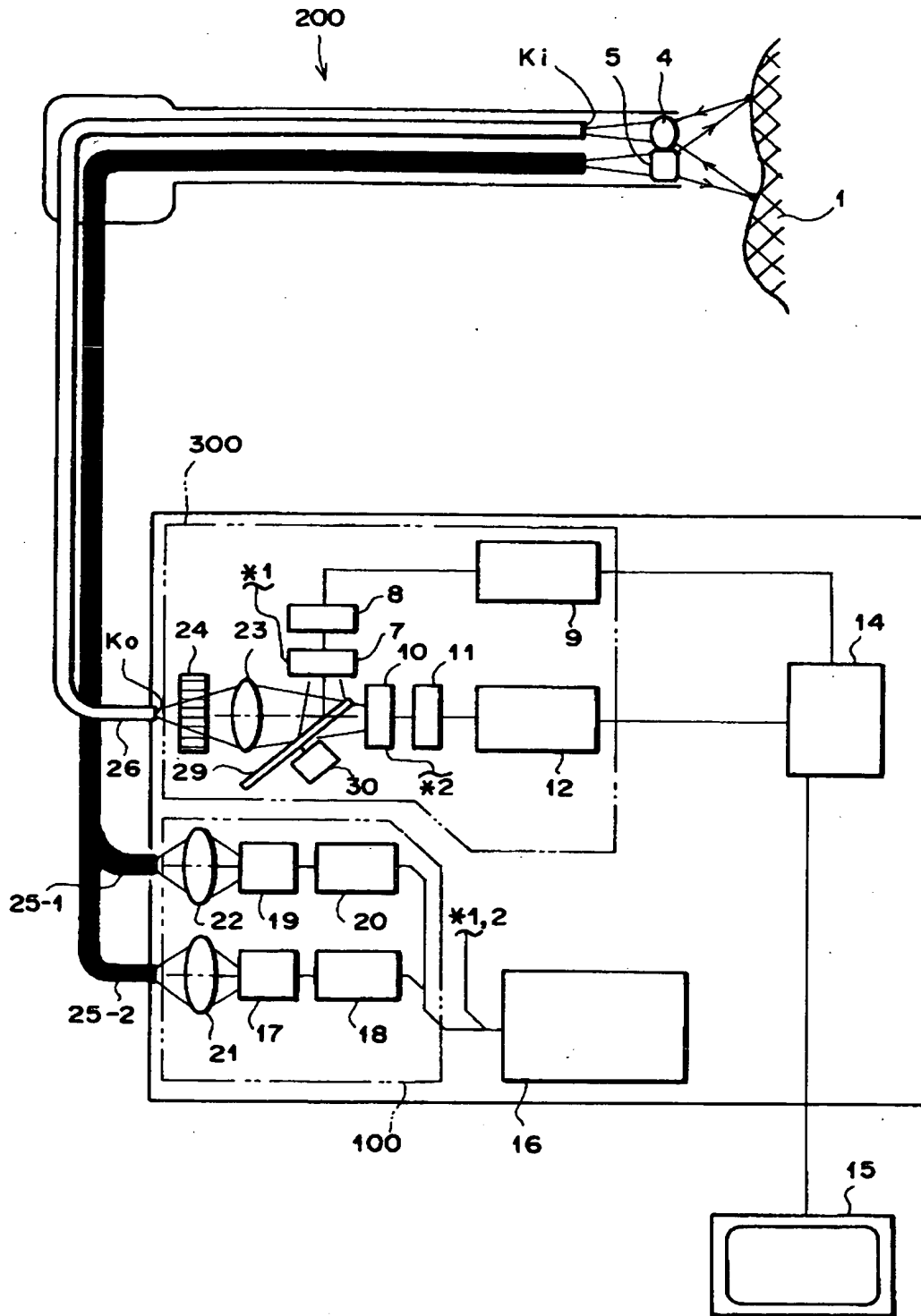
【図 9】



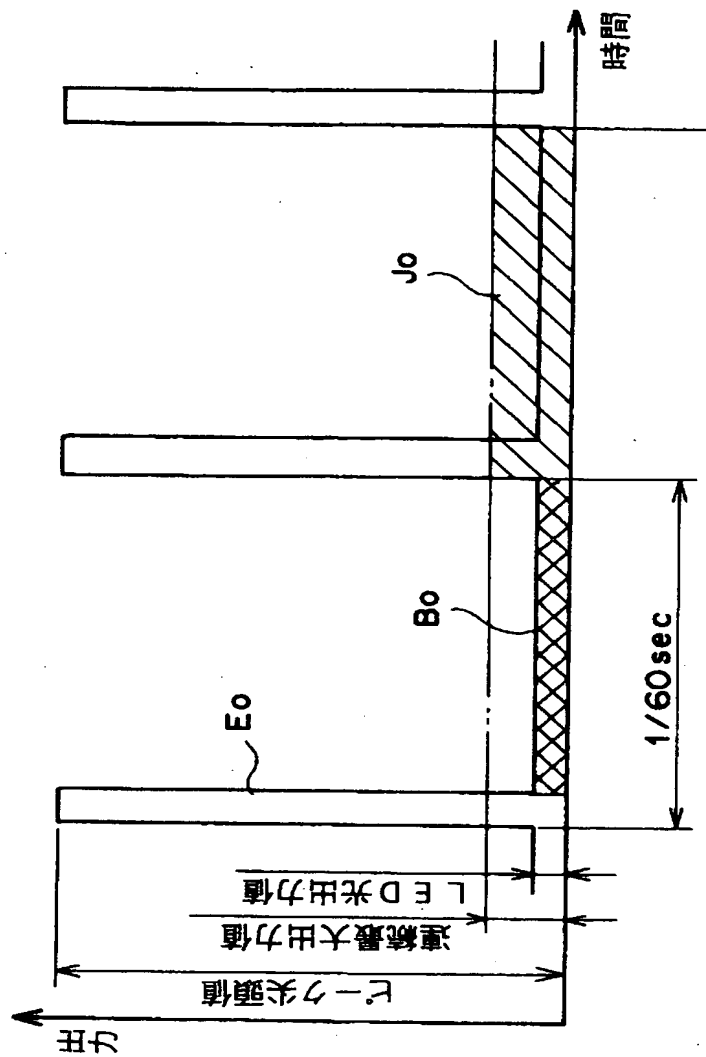
【図10】



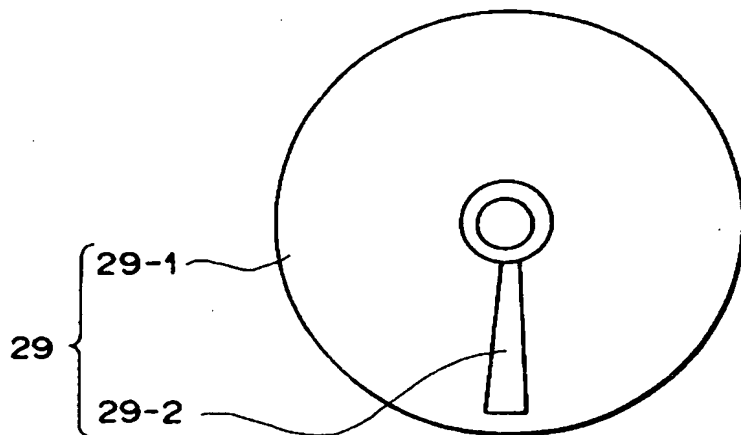
【図11】



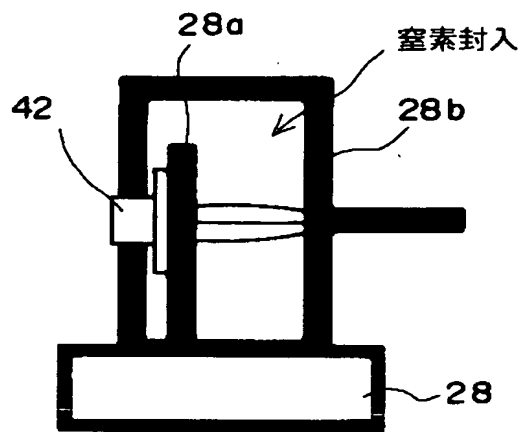
【図 1 2】



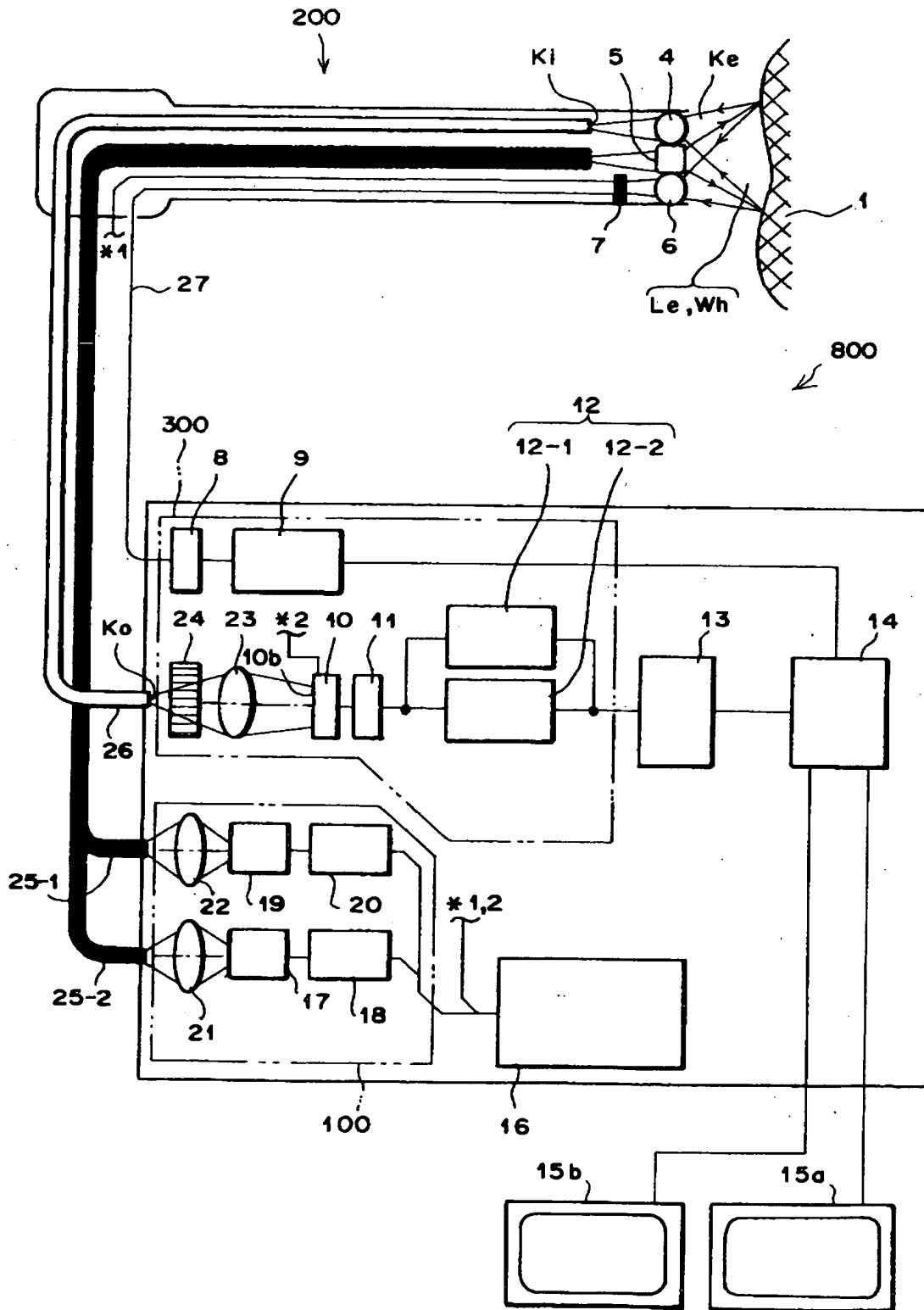
【図 1 3】



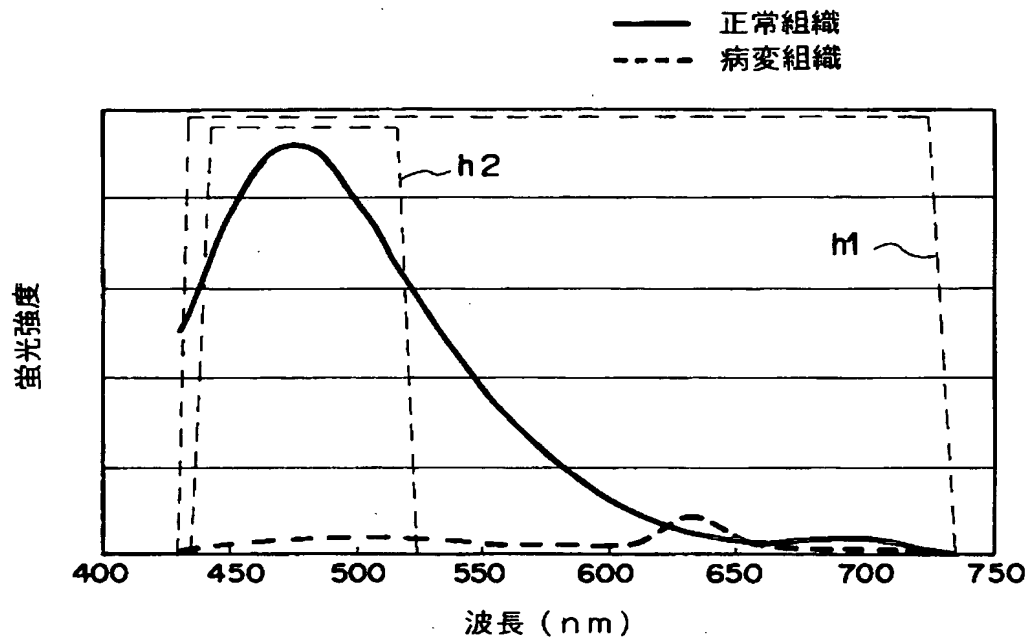
【図 1 4】



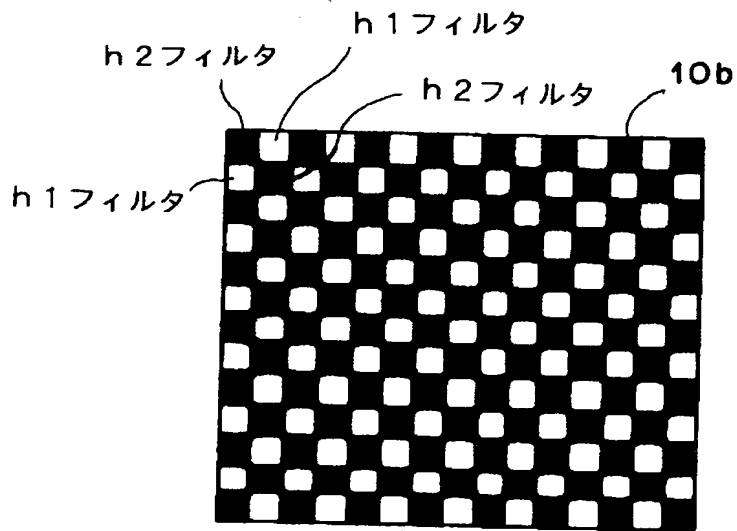
【図15】



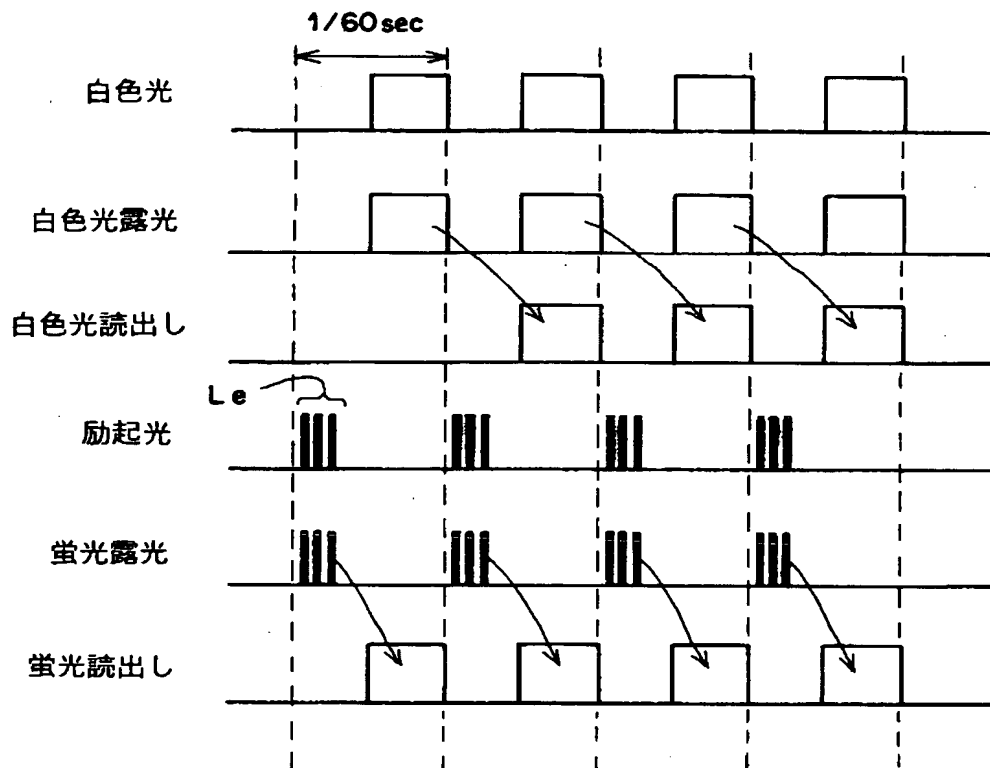
【図16】



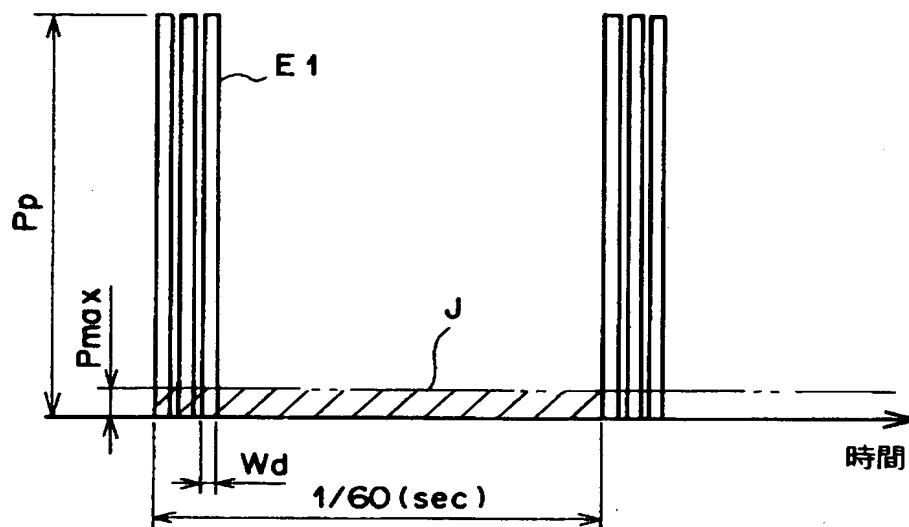
【図17】



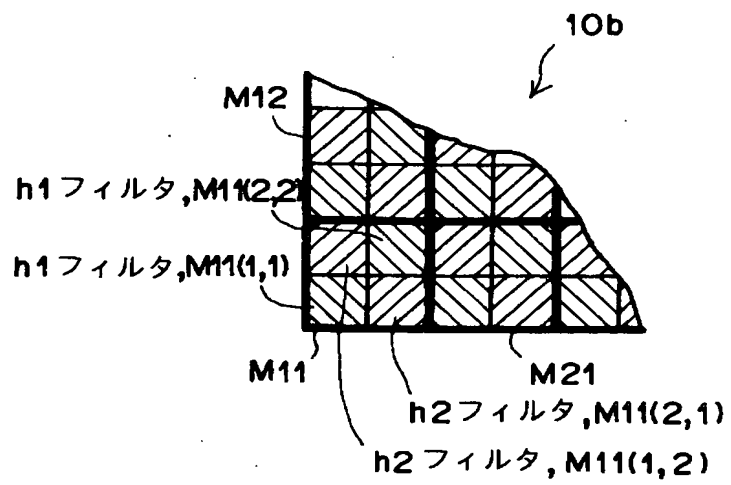
【図 18】



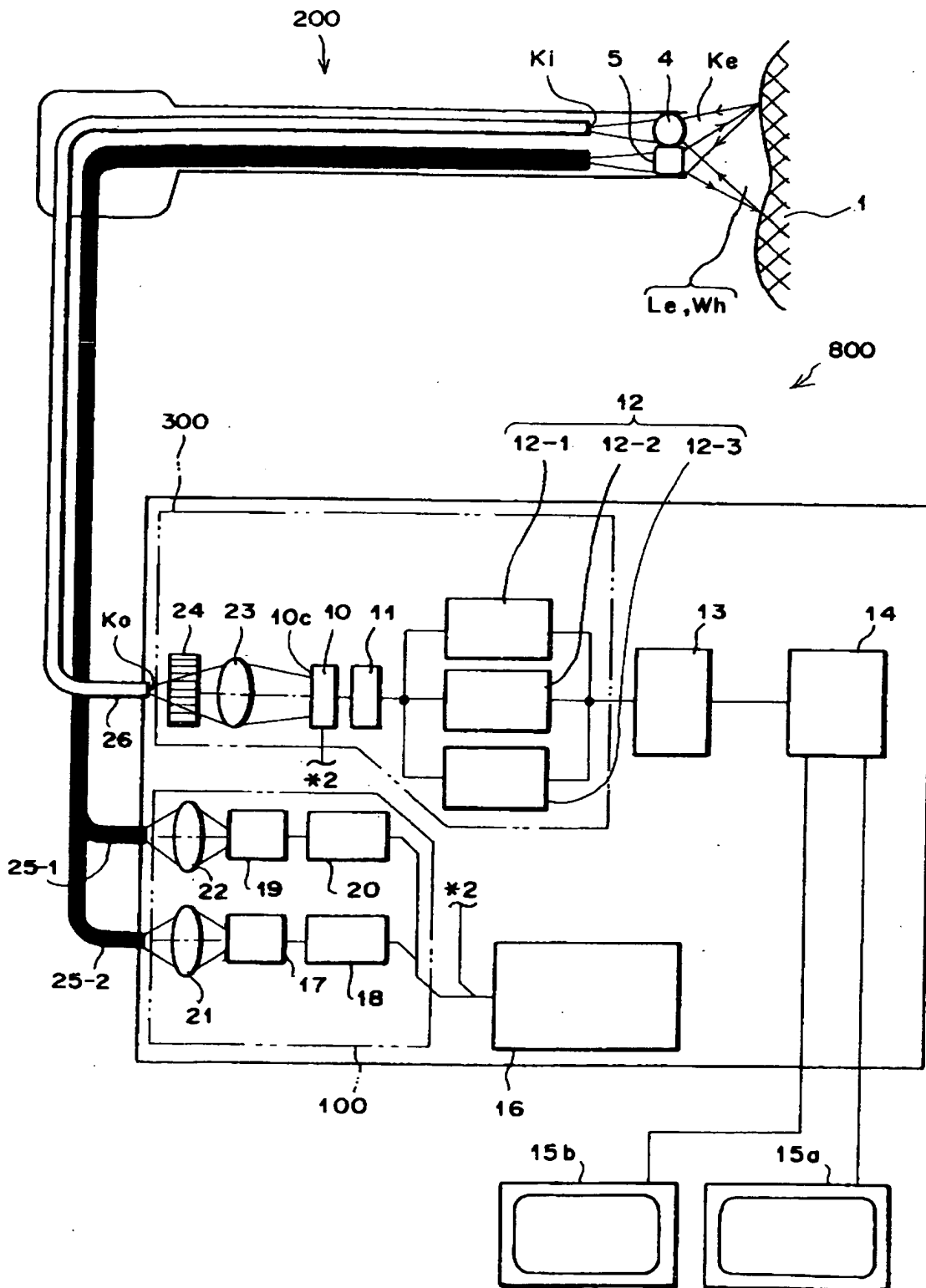
【図 19】



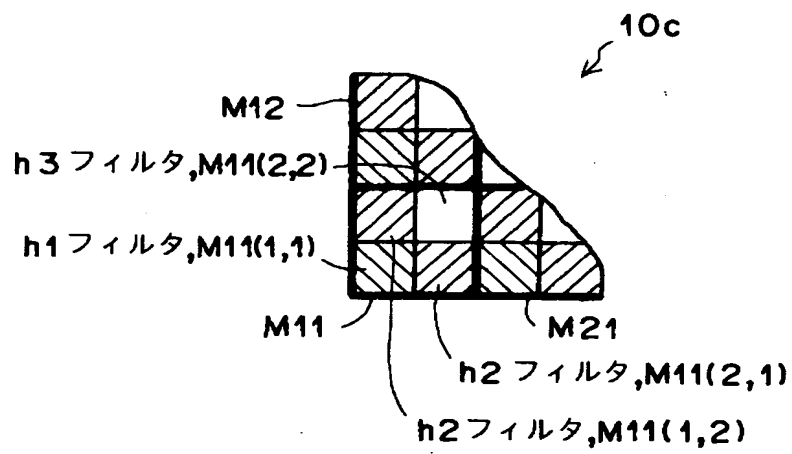
【図 2 0】



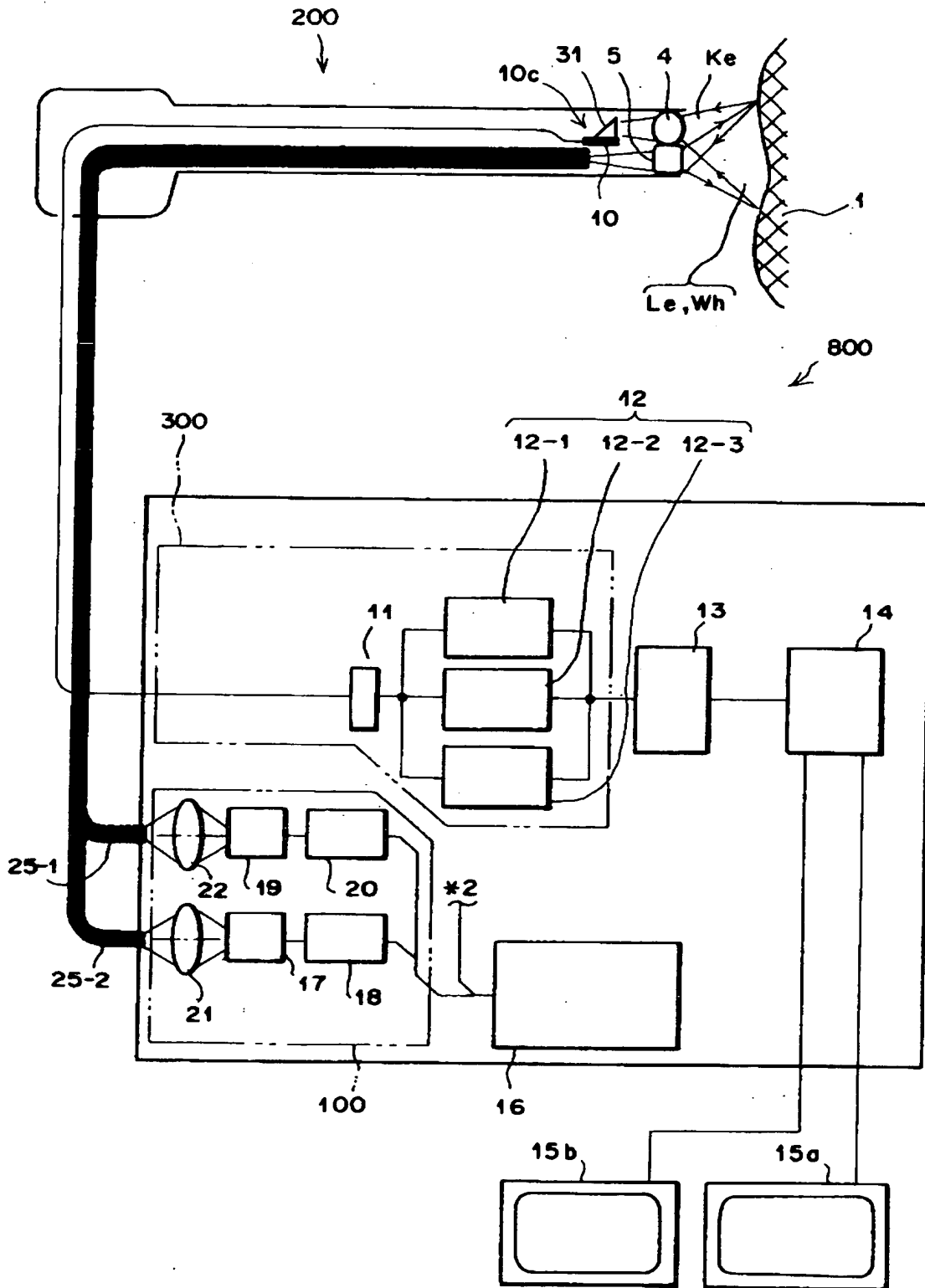
【図 21】



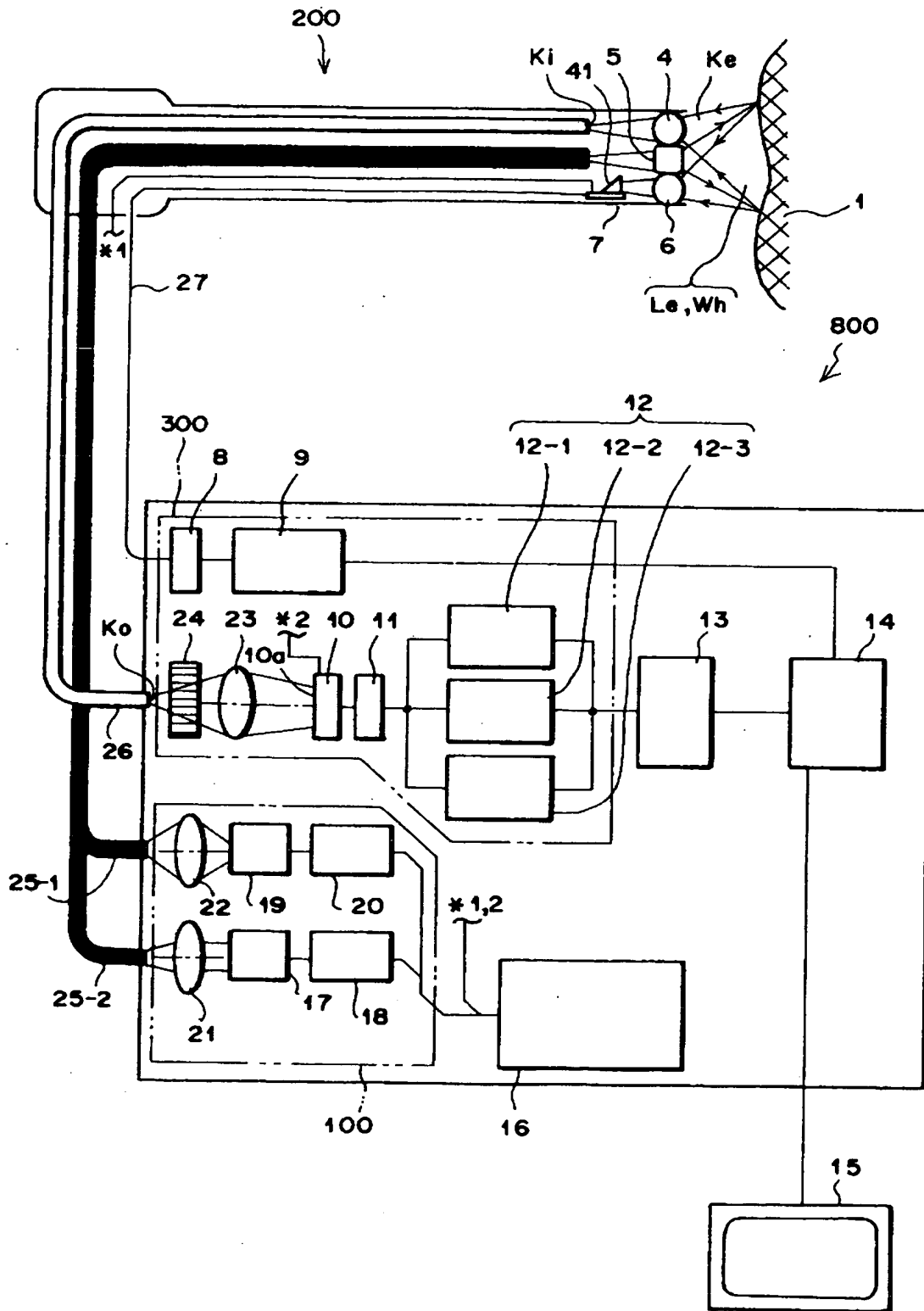
【図 2 2】



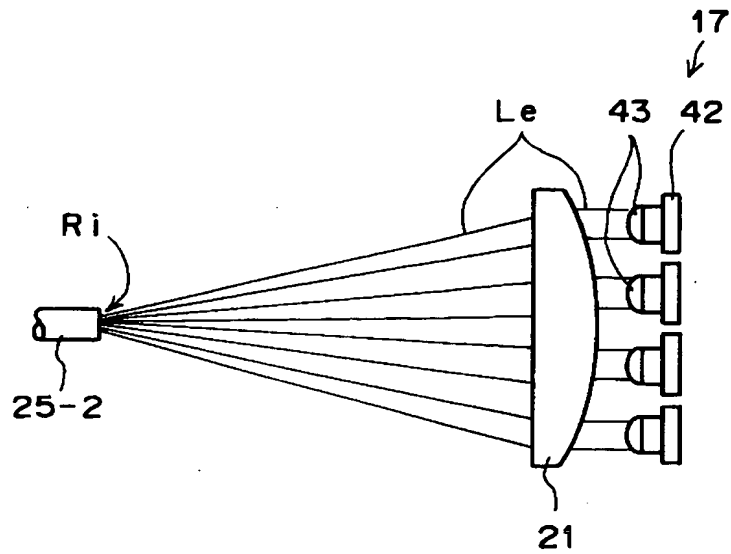
【図 23】



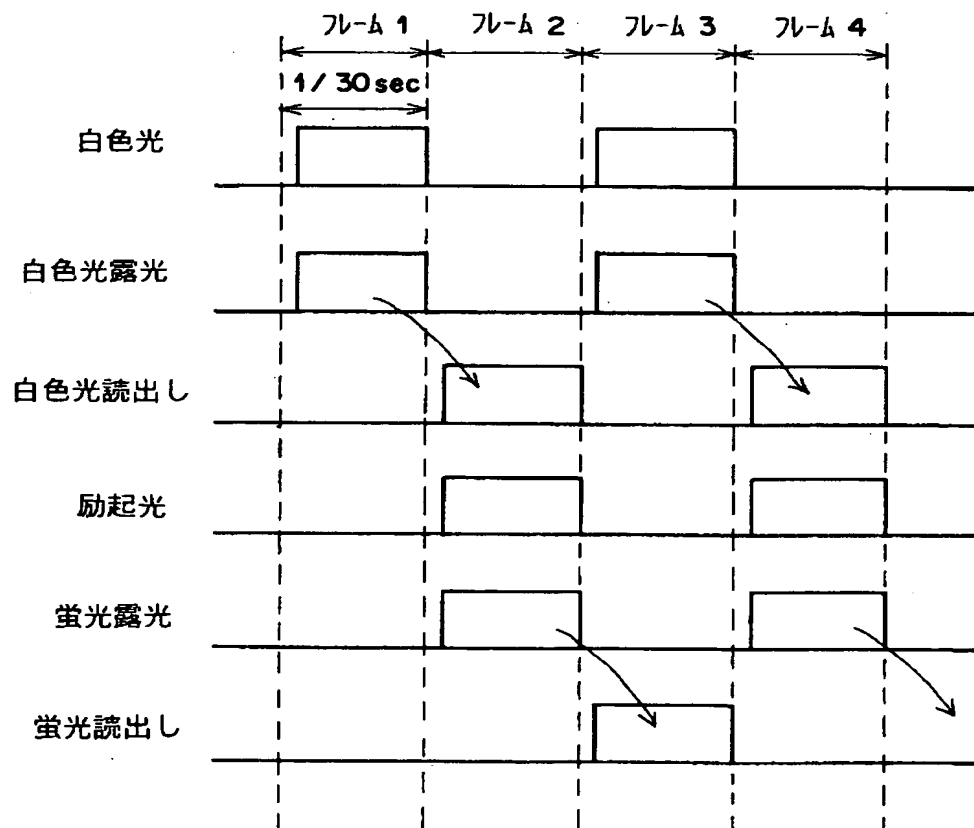
【図 24】



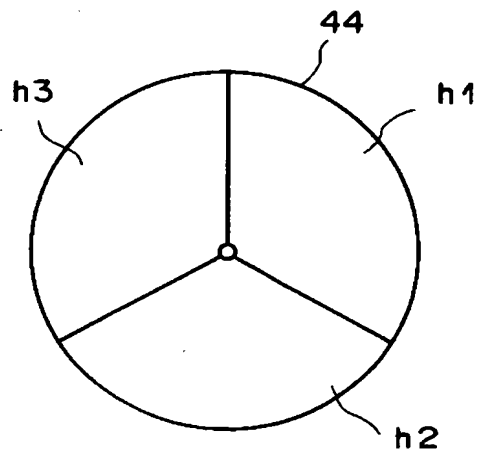
【図 2 5】



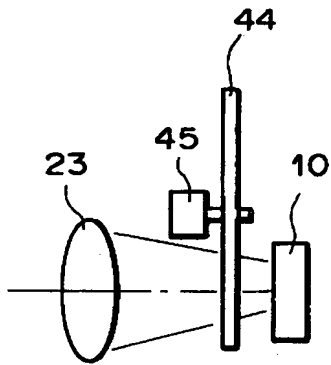
【図 2 6】



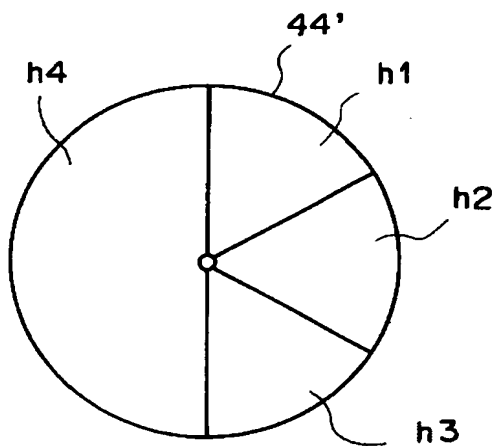
【図 2 7】



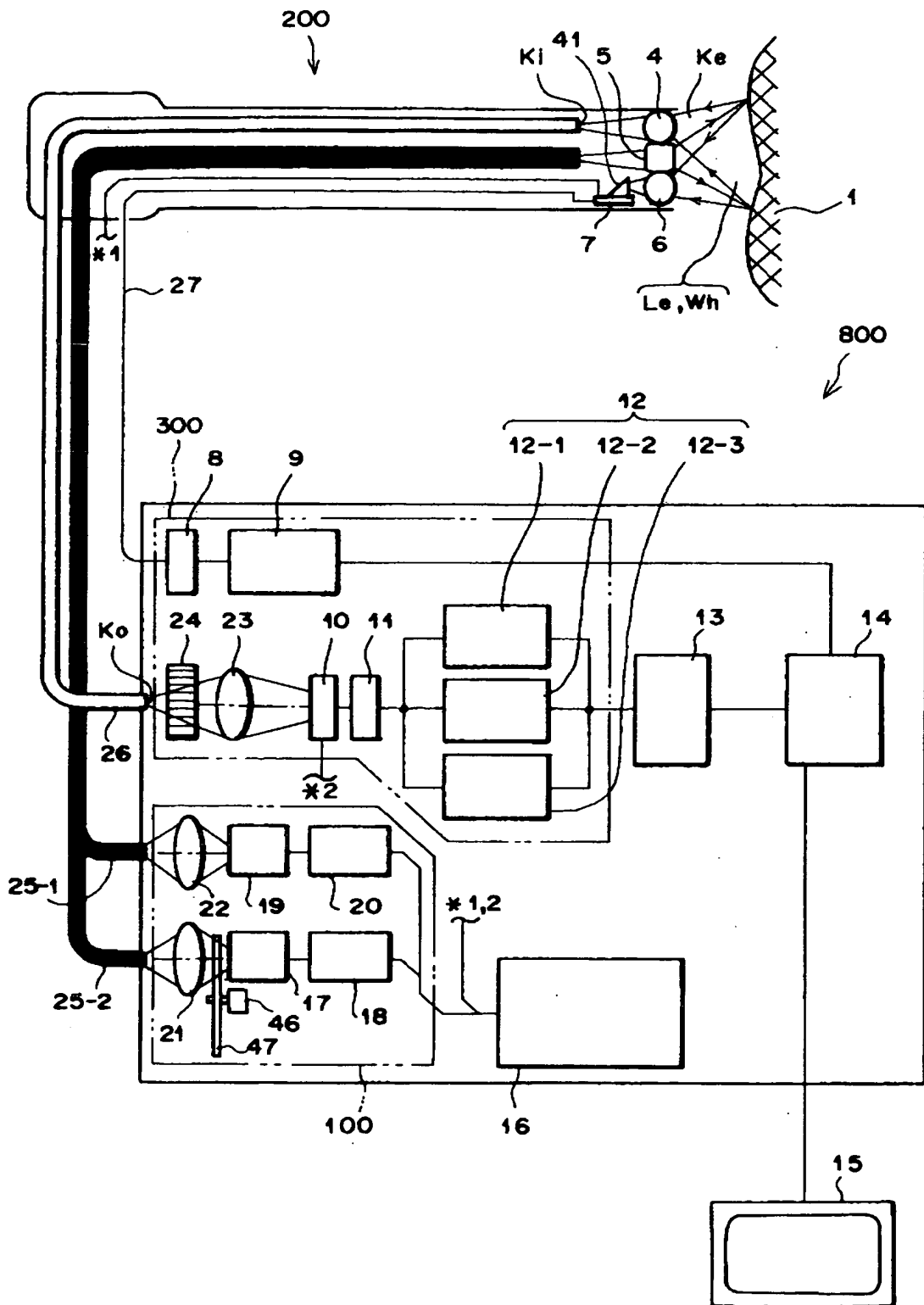
【図 2 8】



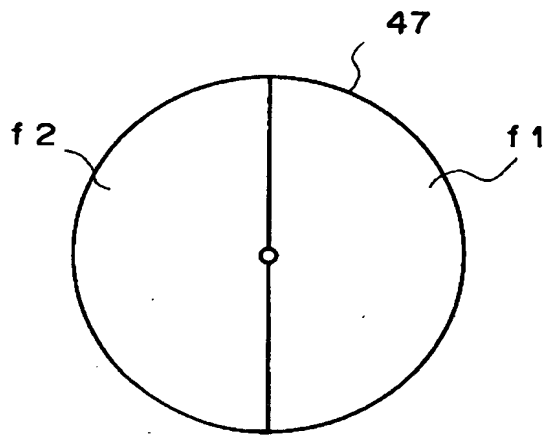
【図 2 9】



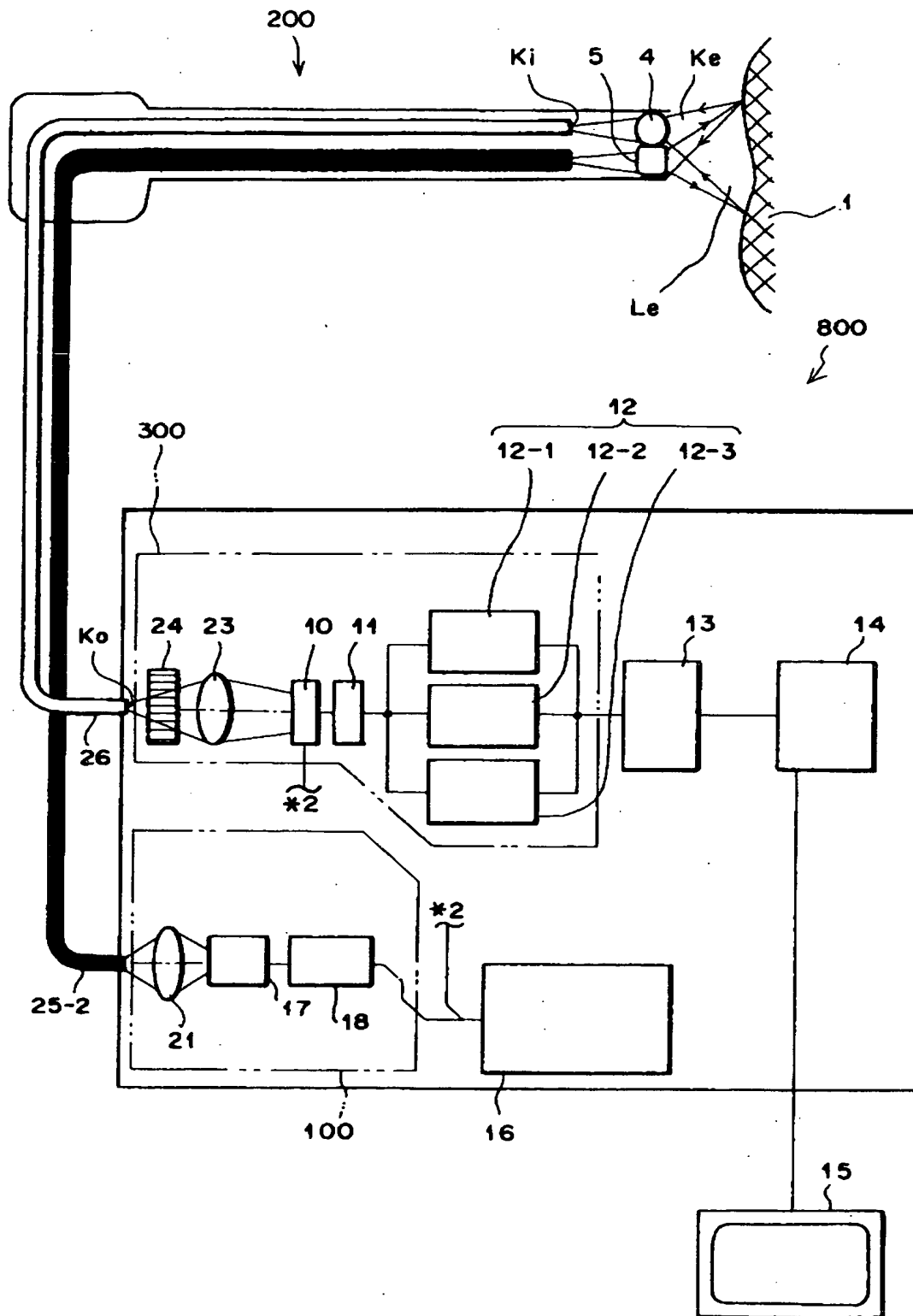
【図30】



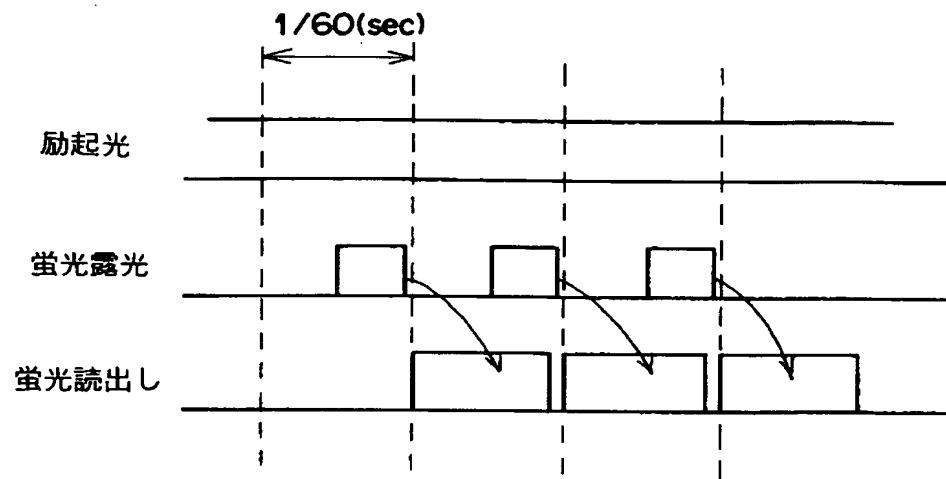
【図 3 1】



【図 3 2】



【図 3 3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 蛍光観察装置の光源において、半導体レーザの構成材料およびその駆動方式の設定を最適化することにより、強度の高い励起光を発生させる。

【解決手段】 励起光光源 1 7 から発せられた励起光 L e を生体組織 1 に照射する励起光照射手段 2 0 0 と、この励起光の照射により生体組織 1 から発生した蛍光を測光する蛍光測光手段 3 0 0 とを備えてなる蛍光観察装置において、励起光光源 1 7 に G a N 系の半導体レーザを用いるようにする。

【選択図】 図 1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2000-114702
受付番号	50000479394
書類名	特許願
担当官	第四担当上席 0093
作成日	平成12年 4月24日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成12年 4月17日
【特許出願人】	
【識別番号】	000005201
【住所又は居所】	神奈川県南足柄市中沼210番地
【氏名又は名称】	富士写真フイルム株式会社
【代理人】	申請人
【識別番号】	100073184
【住所又は居所】	神奈川県横浜市港北区新横浜3-18-20 B ENEX S-1 7階 柳田国際特許事務所
【氏名又は名称】	柳田 征史
【選任した代理人】	
【識別番号】	100090468
【住所又は居所】	神奈川県横浜市港北区新横浜3-18-20 B ENEX S-1 7階 柳田国際特許事務所
【氏名又は名称】	佐久間 剛

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000005201]

1. 変更年月日	1990年 8月14日
[変更理由]	新規登録
住 所	神奈川県南足柄市中沼210番地
氏 名	富士写真フイルム株式会社